

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
MALADIE DE CUSHING

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 10 Mars 1937

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

GRANDCOLAS (Hubert-Yves-Georges)

Ancien Externe des Hôpitaux
Diplômé d'Hygiène

né le 4 janvier 1912, à Saint-Dié (Vosges)

Examineurs de la Thèse : { MM. PERRIN, Professeur Président.
JEANDELIZE, Professeur .. }
DROUET, Agrégé..... } Juges.
ABEL, Agrégé }

*Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical*

NANCY
IMPRIMERIE GEORGES THOMAS
Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage

1937

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
MALADIE DE CUSHING



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA MALADIE DE CUSHING

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 10 Mars 1937

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

GRANDCOLAS (Hubert-Yves-Georges)

Ancien Externe des Hôpitaux
Diplômé d'Hygiène

né le 4 janvier 1912, à Saint-Dié (Vosges)

Examinateurs de la Thèse : { MM. PERRIN, Professeur Président.
JEANDELIZE, Professeur .. }
DROUET, Agrégé..... } Juges.
ABEL, Agrégé }

*Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical*

NANCY
IMPRIMERIE GEORGES THOMAS
Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage

1937

UNIVERSITÉ DE NANCY - FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen: M. L. SPILLMANN, O *, I *

Professeurs honoraires: MM. NICOLAS, *, I *; WEISS, O *, I *;
BOUIN, O *, I *; ANCEL, *, I *; GARNIER, *, I *; MACÉ, *, I *;
P. PARISOT, O *, I *; DUFOUR, *, I *.

PROFESSEURS :

Anatomie pathologique	M. L. HOCHÉ, O *, I *
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées.	M. L. SPILLMANN, O *, I *
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie.	M. FRELICH, *, I *
Physiologie	M. M. LAMBERT, *, I *
Clinique obstétricale et Accouchements	M. A. FRUINSCHOLZ, O *, I *
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. P. JACQUES, *, I *
Clinique de chirurgie urinaire	M. P. ANDRÉ, *, I *
Histologie	M. R. COLLIN, *, I *
Anatomie descriptive	M. M. LUCIEN, *, I *
Clinique chirurgicale	M. G. MICHEL, *, I *
Clinique médicale	M. L. RICHON, *, I *
Chimie médicale	M. H. ROBERT, *, I *
Clinique médicale	M. M. PERRIN, *, I *
Hygiène et médecine préventive	M. J. PARISOT, C *, I *
Clinique chirurgicale	M. HAMANT, *, I *
Clinique ophtalmologique	M. P. JEANDELIZE, *, I *
Hydrologie	M. SANTENOISE, *, I *, A *
Clinique des maladies des enfants	M. L. CAUSSADE, *, I *
Bactériologie et parasitologie médicale	M. DE LAVERGNE, *, I *
Thérapeutique	M. P. SIMONIN, I *
Professeurs sans chaire	M. L. JOB, *, I *
	M. WATRIN, *, I *
	M. BINET, *, I *

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES :

Clinique des maladies tuberculeuses	M. ABEL, *, I *, agrégé.
Pathologie générale	M. P. SIMONIN, I *, professeur.
Clinique gynécologique	M. DROUET, I *, agrégé.
Pathologie externe	M. A. BINET, *, I *, profes. s. ch.
Clinique des maladies contagieuses	M. GUILLEMIN, A *, agrégé.
Clinique des vieillards	M. DE LAVERGNE, *, I *, profess.
Propédeutique dermatologique	M. DROUET, I *, agrégé.
Médecine opératoire	M. WATRIN, *, I *, pr. s. chaire.
Electrothérapie et radiologie	M. M. BARTHÉLEMY, *, I *, ag. I.
Accouchements (cours théorique)	M. G. LAMY, *, I *, ch. du c., ag. I.
Obstétrique	M. JOB, *, I *, prof. sans chaire.
Clinique propédeutique médicale	M. VERMELIN, *, I *, agrégé.
Anatomie et Médecine légale	M. KISSEL, I *, agrégé.
Pathologie interne	M. MUTEL, *, I *, agrégé.
Clinique des maladies mentales	M. ABEL, *, I *, agrégé.
Education physique (I)	M. HAMEL, *, docteur.
Physiologie du travail	M. L. MERKLEN, A *, agrégé.
Clinique neurologique (I)	M. L. MERKLEN, A *, agrégé.
Propédeutique O.-R.-L. (I)	M. MICHON, docteur.
Parasitologie	M. AUBRIOT, docteur.
	M. DOMBRAY, docteur.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM. MERKLEN, A *	MM. POURSINES, détaché.	MM. GUILLEMIN, A *
FLORENTIN, A *	MELNOTTE, O *	ABEL, *, A *
BODART.	MUTEL, *, I *	DROUET, A *
CHALNOT.	VERMELIN, *, A *	KISSEL.
WOLFF, A *		

AGRÉGÉS LIBRES :

MM. G. GROSS, *, I *; S. RÉMY, I *; BUSQUET, I *;
BARTHÉLEMY, *, I *; LAMY, *, I *.

M. E. TRIBOLET, I *, Secrétaire.

(I) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.



A MA MÈRE

*Témoignage de reconnaissance et de
tendresse filiale.*

Meis et Amicis

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR PERRIN

Professeur de Clinique médicale

Nous le remercions pour le très grand honneur qu'il nous a fait d'accepter la présidence de cette thèse et nous le prions d'agréer l'hommage respectueux de notre profonde reconnaissance.

A mes Juges:

M. LE PROFESSEUR JEANDELIZE

Professeur de Clinique ophtalmologique

Il a été pour nous un maître dont nous retiendrons le précieux enseignement. Qu'il veuille bien trouver ici l'hommage de notre respectueuse admiration.

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DROUET

Nous lui témoignons notre profonde gratitude pour la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée. En hommage de notre très vive admiration et de notre sincère reconnaissance pour l'honneur qu'il nous a fait en nous inspirant ce travail.

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ABEL

Qui a bien voulu accepter de juger ce travail. Nous le prions de trouver ici l'hommage de notre sincère et très vive gratitude.

A TOUS MES MAITRES

Introduction

Lorsque M. le professeur agrégé DROUET nous proposa la maladie de Cushing comme sujet d'études pour notre thèse inaugurale, nous acceptâmes avec une reconnaissance..., mêlée de quelque inquiétude. Certes, il nous fournissait un point de départ solide dans la très belle observation que nous rapportons plus loin; observation originale, intéressante à plus d'un titre; c'est d'abord l'exposé d'un cas typique de maladie de Cushing et surtout elle en éclaire d'un jour particulier certains faits cliniques classiques, mais peut-être pas assez précisés jusqu'ici.

Le sujet pourtant nous semblait plus d'ordre anatomopathologique et physiologique que d'ordre clinique. La maladie de Cushing est une maladie «jeune», mais d'un dessin simple, assez univoque, et dont les grands traits sont actuellement tracés. En fait, c'est du point de vue histologique que les chercheurs envisagent surtout la maladie de Cushing, lorsqu'ils discutent sur la fréquence relative et la nature exacte des lésions glandulaires, des lésions hypophysaires entre autres; c'est au point de vue physiologique qu'ils se placent lorsqu'ils systématisent les symptômes et s'efforcent de définir les interactions glandulaires.

Mais, l'intérêt du sujet nous apparut rapidement. D'abord la maladie de Cushing pose d'une façon particulièrement nette un problème que dans le « grand public médical », on n'a pas assez souvent présent à l'esprit : c'est justement celui des corrélations glandulaires ; en un temps où l'endocrinologie est à l'ordre du jour, et laisse espérer les plus beaux résultats thérapeutiques, c'est là une notion essentielle si l'on ne veut, sur la foi d'un symptôme considéré isolément, pratiquer un traitement mal orienté. On pourrait en quelque sorte opposer endocrinologie symptomatique et endocrinologie étiologique, la maladie de Cushing en est le meilleur exemple.

Et d'ailleurs l'étude de la bibliographie nous a montré que la maladie de Cushing n'était pas une affection véritablement rare ; si les cas publiés en France sont moins nombreux que les cas publiés à l'étranger, nous pensons que c'est bien souvent par méconnaissance de la maladie ; or, le diagnostic en est d'autant plus important, que fait précocement, il peut permettre une thérapeutique intéressante.

Donc à tous ces titres, une revue générale de la maladie de Cushing constituait une entreprise utile. Nous espérons que notre travail répondra au but que nous nous sommes proposé si toutefois quelques lacunes subsistaient ou si quelques erreurs s'étaient glissées dans cet ouvrage, nous renvoyons le lecteur à l'article que M. le Professeur agrégé DROUET consacrera à cette question dans la revue de la Société de Médecine de Nancy.

Historique

Sans vouloir remonter à Hippocrate qui ne se contente pas d'observer des cas de « femmes à barbe », mais entrevoit la cause de cette anomalie (il raconte que Phœtus, la femme de Pythéas, habitant Abdère vit à la suite de la disparition de ses règles, son corps se couvrir de poils et une barbe lui croître, en même temps que sa voix devenait rauque), il semble que depuis ces quarante dernières années, des syndromes glandulaires complexes ont été décrits parmi lesquels il est aisé de retrouver plusieurs symptômes se rapprochant de la maladie de Cushing.

RUTISHAUER pense que son maître ASKANI décrit le premier cas de la maladie de Cushing sans en avoir cependant découvert l'origine hypophysaire. ASKANI signalait, en effet, dès avant 1900, puis en 1929, l'existence d'une ostéoporose avec fractures spontanées, associée à une obésité: ne voulant pas classer cette adiposité dans la dystrophie adiposogénitale en raison des altérations du squelette, il individualisa ce type sous le nom de « adiposa endocrina ostéoporica ».

Bien qu'il résulte de nos recherches bibliographiques qu'aucun cas de maladie de Cushing n'ait été

identifié comme tel en France avant 1933, on ne saurait cependant méconnaître que certains de ses éléments cliniques ne se retrouvent dans le syndrome décrit par APERT en 1910, sous le nom d'hirsutisme, mais rattaché par lui à un hypercortico-surrénalisme. Il s'agit de femmes présentant avec des troubles génitaux (aménorrhée), une obésité des vergetures particulièrement exubérantes, une hypertrichose du type masculin (femmes à barbe) associées à des signes de virilisme physique et psychique.

Plus caractéristique encore est une observation publiée en 1911, par LAUNOIS, PINARD et GALLOIS. Elle se rapproche singulièrement des cas qui ressortissent aux syndromes hypophysaires. Une femme à barbe présente de l'aménorrhée avec adiposité, des vergetures purpuriques, une érythrocyannose faciale, des douleurs lombaires, de l'asthénie, de la sécheresse de la peau. Une stase papillaire bilatérale oriente les recherches vers l'hypophyse, mais à l'autopsie on ne trouve qu'une tumeur de cortex surrénal avec métastase hépatique et pulmonaire.

En 1921, ACHARD et THIERS décrivent sous le nom de « diabète des femmes à barbes » des syndromes cliniques superposables au précédent.

Ces faits qui pourraient plaider en faveur de l'origine surrénalienne du syndrome n'ont pas échappé à CUSHING. Cet auteur reconnaît lui-même avoir partagé cette opinion lorsqu'en 1910, il observe le cas de Mimi G. qui lui servira ultérieurement à établir les traits de la maladie. Mais dans la suite, l'analyse anatomo-pathologique de cas semblables lui a démon-

tré que ces troubles sont sous la dépendance d'une lésion de l'hypophyse. C'est en effet le mérite d'H. CUSHING, d'avoir, en 1932, dans le journal *Of The Medical Association* décrit et précisé un syndrome clinique polyglandulaire spécial qu'il individualisa comme étant sous la dépendance d'un adénome basophile de l'hypophyse. Depuis, ce syndrome est connu sous le nom de maladie de Cushing.

Par quoi se caractérise cette maladie?

Le mieux, nous semble-t-il, est de rapporter les conclusions de CUSHING lui-même qui collationna les observations de douze sujets.

Ce sont des adultes jeunes; l'âge moyen au début de la maladie peut-être estimé à 18 ans. (Le plus jeune avait 6 ans, le plus vieux 25 ans). Comme taille, les femmes sont toutes inférieures à la normale (la plus grande avait 159 cm., la plus petite 145). Par contre les hommes semblent grands puisque sur deux sujets, l'un avait 192 cm. La durée moyenne de la maladie, du début à la terminaison, a été de 5 à 3 ans.

On retrouve dans tous les cas, les faits caractéristiques suivants :

1° Une *obésité rapidement développée* (dans un cas le gain de poids était de 40 %), de topographie spéciale prédominante à la face, au cou et au tronc, épargnant les extrémités. Cette obésité est ordinairement douloureuse.

2° Une *tendance à la cyphose* allant jusqu'à une diminution de la taille (cas 2 et 9) associée avec des douleurs rachidiennes et lombaires.

3° Une *dystrophie génitale* caractérisée par une aménorrhée précoce chez les femmes et une impuissance complète chez les hommes.

4° Une *altération de l'hirsutisme normal*, caractérisée par une tendance à l'hypertrichose de la face et du tronc chez toutes les femmes et chez les adolescents mâles (cas 8 et 12), et la possibilité, au contraire, de regression chez les adultes mâles.

5° Un *aspect pléthorique* et basané de la peau avec des *vergetures rouges*.

6° Une *hypertension vasculaire* constante dans les cas 4, 7 et 9, elle varie de 273/170 mm. (cas 6), à 178/100 (cas 2).

7° Une *tendance à l'érythémie*, dans cinq des neuf cas ou la numération a été faite.

7° Des *douleurs variables*, dans le dos, dans l'abdomen, de la *fatigabilité*, et enfin une *extrême faiblesse*.

On note d'autres faits moins importants: de l'*acrocyanose* (cas 12), du purpura, des *ecchymoses* survenant spontanément ou à l'occasion d'un traumatisme (cas 1, 2, 3, 6, 12), des *douleurs dans les yeux*, avec légère exophtalmie (cas 1, 3, 6, 11), avec dipoplie transitoire (cas 1), avec œdème de la papille (cas 1, 6, 11), avec diminution de la vision (cas 8, 9, 12), avec exsudat et hémorragie rétinienne (cas 8), une *extrême sécheresse de la peau* (cas 1, 2, 4, 6, 8) avec pigmentation (cas 1, 4, 6, 11, 12) de la *polyphagie*, de la *polydypsie avec polyurie* (cas 11, 12), de l'œdème des extrémités inférieures et parfois aussi des mains, une *susceptibilité aux affections pulmonaires* (cas 5, 6, 8, 9, 12). On note occasionnellement une sensation de

suffocation (cas 1 et 6). L'insomnie n'est pas un symptôme courant; une augmentation de l'azote et de la cholestérine dans le sang fut trouvée dans les cas 8, 11, 12, les seuls pour lesquels ces recherches aient été pratiquées. Une leucocytose polymorphe fut trouvée dans les cas 1, 5, 6, 8, 11.

Certains faits font ainsi songer à des troubles glandulaires divers :

Pour les *surrénales*, l'hypertension, la pigmentation et aussi l'extrême faiblesse.

Pour le *pancréas*, la glycosurie; pour la *thyroïde*, l'augmentation du métabolisme basal (cas 6 et 7), bien qu'il ait été trouvé très diminué dans un cas et non recherché dans la plupart des autres.

Pour les *parathyroïdes*, l'ostéoporose, visible aux rayons X, qui explique la cyphose, les fractures spontanées.

Trouvailles d'autopsie. — La maladie semble donner une « susceptibilité aux infections » et avoir un dénouement presque constamment fatal. Neuf cas se terminèrent par la mort dont 8 purent être autopsiés.

La mort survint, soit dans un tableau de suppurations cutanées multiples, soit au cours d'un érysypèle intercurrent, d'une affection pulmonaire aiguë, d'un phlegmon à streptocoques, d'une nécrose du pancréas.

La néphrite chronique d'un degré modéré, fut trouvée dans les cas 2, 6, 9 et 12, même en l'absence de signes cliniques. Une hypertrophie cardiaque dans les mêmes cas; de l'artériosclérose dans les cas 3, 9 et 12. L'ostéoporose, surtout marquée au rachis, est

spécialement décrite dans six cas, dans deux autres cas il n'est pas fait mention de l'état du squelette.

The ductless glands. — Un adénome basophile fut trouvé dans les cas », 7 et 10; un adénome indéterminé dans les cas 3 et 12 et dans le cas 4 on décrit le lobe antérieur de l'hypophyse comme étant fibreux.

La glande fut dite « normale » dans les cas 2 et 9.

La thyroïde est trouvée augmentée de volume quatre fois, diminuée de volume une fois et sclérosée une fois. La corticale surrénale est hyperplasiée deux fois, elle contient une fois un adénome et est trouvée normale quatre fois. Les ovaires présentaient un aspect sénile dans trois cas; une fois on a trouvé une hyperplasie avec signes d'hyperfonctionnement. Pour le testicule on note une fois une atrophie de l'épithélium spermatogénique.

CONCLUSIONS

« Certains de ces syndromes sont indiscutablement
« dus à une tumeur de la corticale surrénale. Ceci
« n'est point une simple hypothèse, puisqu'après son
« ablation chirurgicale, les symptômes de la maladie
« disparurent et, qui plus est, des tumeurs surrénales
« ont été retrouvées après la mort en l'absence de
« toute anomalie reconnaissable de l'hypophyse.

« Mais bien souvent les protocoles montrent que
« l'examen de cet organe est fait succinctement ou
« même n'est pas fait du tout et quoique des désor-
« dres d'un aspect identique puissent survenir avec
« une tumeur des surrénales ou des glandes sexuelles,
« ce fait que le syndrome polyglandulaire particulier

« que nous avons décrit plus haut puisse apparaître
« conjointement avec un adénome basophile, en
« l'absence de toute altération du cortex surrénal
« (sinon une hyperplasie secondaire possible), ce fait
« donnera aux anatomo-pathologistes des raisons
« pour être dans l'avenir plus précautionneux dans
« la recherche des lésions similaires du lobe antérieur
« de l'hypophyse ».

*
* *

Depuis que CUSHING a enrichi de cette antité morbide la pathologie hypophysaire, un certain nombre de cas ont été décrits en divers pays et plusieurs travaux consacrés à cette question; ils sont cependant peu nombreux en France.

La plupart des auteurs à un tableau clinique plus ou moins complet, ajoutent l'appoint d'un examen histologique concordant. Comme CUSHING, ils retrouvent dans le lobe antérieur de l'hypophyse (parfois 4 ans après le décès du malade, comme ROCH en 1934).

Comme le fait remarquer CUSHING dans ses « nouvelles remarques sur le basophilisme hypophysaire » la réalité de cette audacieuse interprétation semble donc de plus en plus probable, et c'est là une des plus intéressantes découvertes de ces dernières années.

Cependant d'autres auteurs malgré de patientes recherches n'ont pas retrouvé l'adénome basophile qu'ils attendaient; CUSHING d'ailleurs dans son premier mémoire n'a pas observé de façon constante cette modification anatomique. De sorte que si clinique-

ment l'accord est complet sur la réalité du syndrome que CUSHING a eu le mérite d'avoir individualisé, du point de vue anatomique, quelques auteurs sont d'un avis différent du sien.

Le champ est en outre ouvert aux discussions pathogéniques et l'on peut se demander si cette basophilie est primitive ou secondaire.

Observations Françaises

Pendant notre stage d'externat à la clinique du regretté professeur ETIENNE, nous avons eu l'occasion d'apercevoir un malade atteint de maladie de Cushing au début. M. le professeur agrégé DROUET, qui le soignait, voulut bien se déssaisir de cette remarquable observation en notre faveur. Il nous engagea à rechercher les cas semblables et à en faire le sujet de notre thèse inaugurale. Nous réunissons dans un chapitre spécial la plupart des observations françaises qui, bien que peu nombreuses, nous serviront pour nos descriptions. Nous exposerons d'abord complètement le cas de notre malade; pour les autres observations nous suivrons l'ordre chronologique, en ne donnant que les traits essentiels.

OBSERVATION I

Observation inédite d'un cas de maladie de Cushing au début.
(communiquée par M. le Professeur agrégé DROUET).

M. R..., 23 ans, vient consulter en décembre 1935, parce qu'il remarque depuis quelques mois le développement au niveau de l'abdomen d'une lésion cutanée qu'il redoute être d'origine vénérienne.

L'examen de la région abdominale montre l'existence, de chaque côté de la ligne médiane, de vergetures rouges, diri-

gées obliquement vers la région pubienne. C'est en janvier 1935 qu'il a noté l'apparition de ces vergetures en même temps qu'un certain embonpoint abdominal.

On ne note rien d'intéressant dans ses antécédents héréditaires familiaux et personnels.

Un examen permet de faire les constatations suivantes : taille 1 m. 84, poids 69 kilos. Le malade a l'aspect allongé et mince. Les membres supérieurs et inférieurs sont peu épais, arrondis, peu musclés et contrastent avec un abdomen augmenté nettement de volume. La partie supérieure du thorax est légèrement adipeuse et les seins présentent un certain degré de gynécomastie.

La chevelure est fine, brune. Le visage est à peu près complètement imberbe, pâle. Quelques rares poils aux aisselles. La région pileuse du pubis est fournie normalement. L'abdomen présente une ligne brune médiane assez accusée. Les organes sexuels présentent un développement normal. L'appétit sexuel est à peu près nul ; le malade n'a eu que de très rares rapports. La ceinture pelvienne est adipeuse, du type féminin.

Rien de particulier au point de vue pulmonaire. On ne note aucun signe fonctionnel ou physique de lésion cardiaque. Le pouls est rapide, instable à 92 pulsations. La tension artérielle à l'appareil de Vaquez est de 16/7. Pas de troubles vasculaires périphériques. L'appétit est bon, plutôt exagéré. Les selles sont régulières. Rien de particulier au foie ni à la rate. Au niveau du système nerveux on note des troubles neuro-végétatifs : le malade est émotif, et présente un tremblement léger des mains. Il n'accuse aucune céphalée. Les yeux sont un peu saillants et brillants. La base du cou est un peu élargie par un corps thyroïde que la palpation révèle très aisément. Rien à signaler du côté de l'appareil urinaire ; ni sucre, ni albumine.

On procède à une série d'examens de laboratoire (Docteur VÉRAIN). Le 16 décembre : métabolisme basal : + 51,5 % ; le 28 janvier : glycémie : 0,92 ; calcémie : 56 milligrammes.

Epreuve d'hyperglycémie provoquée: durée deux heures; flèche 0,76.

Avant l'épreuve: glycémie: 0,82; après 30 minutes: 1,58; après 60 minutes: 1,32; après 90 minutes: 0,94; après 120 minutes: 0,75. L'aire glycémique est égale à 2,18 fois l'aire normale.

Examen interférométrique:

Hypophyse antérieure: indice de dégradation: 3 au lieu de 4,50.

Hypophyse postérieure: indice de dégradation: 8 au lieu de 5.

Thyroïde: indice de dégradation: 9,50 au lieu de 10.

Thymus: 7,50 au lieu de 7; testicule: 7,50 au lieu de 10,50;

ovaire: 11,50 au lieu de 10,50; surrénales: 6,50 au lieu de 5,50.

La numération globulaire et la formule leucocitaire n'ont pas été effectuées.

Un examen oculaire ne montre aucune anomalie des fonds d'yeux ni du champ visuel.

La radiographie de la selle turcique est normale.

La réaction des mélanophores est positive dans les urines.

Le malade a été traité par irradiation hypophysaire (8 applications ont été faites, 4 de chaque côté en mars 1936). Il n'a plus donné de nouvelles dans la suite.

En résumé, il s'agit d'une observation typique de syndrome de Cushing à son début, se traduisant par des vergetures abdominales rouges, l'apparition d'une obésité de type féminin avec insuffisance sexuelle, légère hypertension artérielle et de l'hyperthyroïdie.

Deux faits sont assez particuliers et intéressants. C'est, d'une part, le début par des troubles cutanés, qui constitueront le symptôme révélateur et amèneront à consulter. Un tel début n'est pas habituel.

C'est d'autre part, la netteté des signes d'hyperthyroïdie, avec corps thyroïde augmenté et palpable. Des signes thyroïdiens aussi accusés ne sont d'ailleurs

pas exceptionnels. Ils traduisent bien l'existence d'un syndrome glandulaire complexe.

OBSERVATION II

Un cas probable de basophilisme hypophysaire

(Par HUBER et LIÈVRE, C.P. Soc. Hôp., 24 mai 1935)

A l'âge de 17 ans, le malade fut atteint des oreillons compliqués d'orchite et d'atrophie testiculaire unilatérale.

A 23 ans, il est opéré pour des crises récidivantes de douleurs abdominales (appendicectomie); à la suite de cette intervention, il présente une asthénie intense, et dans les semaines suivantes se développe une obésité qui s'étend progressivement mais en respectant les membres; en même temps apparaissent de l'apathie intellectuelle, de la frilosité, l'asthénie s'accroît. On note: une impuissance génitale totale; une dyspnée d'effort, des palpitations; des douleurs diffuses du squelette dues à un tassement vertébral par ostéoporose.

L'opothérapie thyroïdienne provoque un amaigrissement passager, mais la maladie évolue et persiste pendant trois années environ.

Le malade est vu à ce moment par HUBER et LIÈVRE qui constatent: une obésité facio-tronculaire, une peau sèche et ichtyosique, avec des vergetures, une instabilité et une irrégularité cardiaque, de l'hypertension artérielle, de l'albuminurie, des tumeurs costales probablement dues à des cals après fractures spontanées méconnues, enfin de l'ostéoporose diffuse.

Le malade meurt presque subitement à 26 ans par suite d'un érysipèle.

De cette observation, on retiendra surtout:

L'inefficacité du traitement thyroïdien pratiqué sur la foi de symptômes en réalité secondaires;

La gravité de l'affection intercurrente qui constitue le mode de terminaison habituel de la maladie.

OBSERVATION III

Maladie de Cushing avec paraplégie spasmodique
(Par MM. G. GIRAUD, J. MARGAROT, P. RIMBAUD.
Presse Médicale, 25 mai 1935).

M. J. D..., sans antécédents particuliers ; le début de la maladie remonte à un an ; présente actuellement à l'âge de 20 ans :

1° Une obésité d'apparition rapide siégeant à la face, au cou, au tronc, de l'érythrose faciale, des vergetures en flamèches, de l'hypertension artérielle, de la polyurie avec glycosurie intermittente, une décalcification de certains os, visible radiologiquement, c'est-à-dire le syndrome physiologique du basophilisme hypophysaire tel que l'a décrit CUSHING ;

2° Une paraplégie spasmodique par compression médullaire, à tendance extensive.

Le traitement radiothérapique ainsi que le traitement opothérapique (injection d'extrait d'hypophyse total) ne semblent pas arrêter l'évolution de l'affection.

OBSERVATION IV

*Observation clinique rentrant probablement
dans le cadre du basophilisme hypophysaire de Cushing*
(Par L. LANGERON, C.R. Soc. Méd. Hôp., 21 juin 1935)

LANGERON relate une observation purement clinique :

Une jeune fille de 19 ans, ayant, brusquement et sans antécédents particuliers, présenté de l'aménorrhée, de l'obésité, du virilisme pileux, une hypertension modérée, on pensa à une tumeur surrénale, mais l'intervention montra l'intégrité des organes génitaux et des surrénales :

L'évolution se fit vers la mort en huit mois, avec, vers la fin, apparition de troubles psychiques intenses, cachexie et quadriplégie flasque. Malgré l'absence d'autopsie, ce cas, par sa similitude avec les autres observations cliniques publiées, semble pouvoir être rangé dans le cadre du basophilisme hypophysaire de Cushing.

OBSERVATION V

Un cas de syndrome de Cushing

(Par MM. GARNIER, J. CHABRUN, R. FLASQUELLE-MÉNARD,
Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris, 24 juin 1925)

Les auteurs rapportent le cas d'une femme de 42 ans, malade depuis l'âge de 38 ans; entre ces dates, son poids est passé de 50 à 80 kilos; outre l'obésité, cette malade présente un lipôme du cou et des vergetures; cependant, il n'y a pas d'hypertrichose et les ongles sont notés normaux. Comme autres symptômes, on note de l'aménorrhée, de l'hypertension due probablement à une lésion rénale (l'urée sanguine est à 0 gr. 75), une diminution de la mémoire, de l'anémie légère, enfin un syndrome diabétique: sucre sanguin, 1 gr. 8; sucre urinaire, 10 à 12 grammes par litre, mais il n'y a pas d'acétone.

OBSERVATION VI

Un cas de syndrome de Cushing

(Par A. PHILIBERT, *Progrès Médical*, 11 décembre 1935)

O..., 43 ans, de constitution athlétique, et sportif habituel, sans antécédents morbides importants.

L'affection a débuté, il y a deux ans, par une obésité siégeant surtout sur la face et le cou, puis atteignant le thorax et l'abdomen, et par une diminution de la vision de l'œil droit.

Quelques mois après surviennent les troubles cardiaques, palpitations, tachycardie habituelle, pouls irrégulier par moment, tension élevée (18/14) mais sujette à de brusques élévations; en même temps s'installe une impuissance sexuelle progressive; cils, cheveux et barbe tombent, puis survint une faiblesse des jambes due à une atrophie musculaire marquée et développée très rapidement; la cyphose qui s'installe concomitamment est progressive.

Autres participations glandulaires: thyroïde; outre la tachycardie, il existe du tremblement des extrémités; par contre

l'exophtalmie manque ainsi que le goître, le métabolisme basal est à + 20. Glandes génitales: il n'y a pas d'atrophie testiculaire, les poils pubiens ont une disposition normale, mais il s'est installé une impuissance sexuelle, la recherche des prolans s'est montrée négative.

Les autres examens de laboratoire ne montrent rien d'anormal.

La radiographie montre une décalcification du système osseux.

Au point de vue oculaire, on note une diminution de l'acuité visuelle de l'œil droit avec œdème de la rétine, quelques sugillations hématisées du vitré comme lavées dans l'œdème, la patille n'est pas démaciée; l'œil gauche présente une ébauche de toutes ces lésions.

Le traitement symptomatique donna une amélioration légère pour certains symptômes (impuissance) éphémère et même nulle pour d'autres.

La radiothérapie n'a pas apporté la guérison.

OBSERVATION VII

Maladie de Cushing avec compression progressive des nerfs optiques

(Par WEISSMANN-NETTER et CHAROUSSET)

Observation clinique dont les auteurs publieront ultérieurement les découvertes anatomo-pathologiques.

Nous ne donnerons que le résumé des auteurs; il s'agit d'un sujet de 31 ans, malade semble-t-il depuis six ans.

Il présente parmi les éléments de la maladie de Cushing:

a) le syndrome morphologique, de toute évidence avec son obésité particulière et ses vergetures;

b) le syndrome que l'on pourrait appeler dysthyroïdien: sinon exophtalmie, du moins yeux à fleur de tête, regard luisant, tremblement des doigts, tachycardie; par ailleurs, on pourrait classer dans le même syndrome, bien que témoignant de troubles inverses, la frilosité et l'acrocyanose;

c) le syndrome diabétique parcellaire incomplet: accès de polyphagie, présence passagère de sucre dans les urines, tolérances diminuées aux sucres, glycémie augmentée;

d) le syndrome dyssurrénalien: fatigabilité; en sens opposé, hypertension artérielle d'ailleurs inconstante et variable, hypercholestérinémie;

e) le syndrome hématique: pléthore et polyglobulie mais sans trouble caractérisé de la crase sanguine.

Par contre le malade ne présente au minimum le syndrome d'ostéoporose et point du tout le syndrome de déficience génitale ni les modifications des caractères sexuels secondaires.

Par ailleurs, à l'inverse de beaucoup de cas, rapportés par les divers auteurs à la maladie de Cushing, il existe des preuves de tumeur hypophysaire: lésion radiologique de la selle turcique, céphalée localisée à la région temporale gauche et surtout le syndrome de compression des nerfs optiques de très grosse valeur localisatrice.

OBSERVATION VIII

Syndrome de Cushing

avec symptomatologie fruste et vérification anatomique

(Par M. METZGER, M^{lle} HORSER et M. MAUER)

Jeune fille de 37 ans: il y a huit ans, sont apparues des douleurs généralisées dans tout le corps et une obésité qui, sous l'influence d'une médication, thyro-ovarienne, est passée de 72 à 57 kilos. Depuis un an, les douleurs augmentent et le poids passe de 57 à 69 kilos, elle mesure 1 m. 47, elle porte un goître parenchymateux volumineux pour lequel elle entre à l'hôpital; ses règles sont irrégulières, tension 16/10; hémoglobine, 90 %; globules rouges, 4.000.000. La glycémie et le métabolisme basal sont normaux.

Radiographie: selle turcique petite, les apophyses clinéoïdes postérieures et la lame quadrilatère montrent une légère atrophie; les radiographies de plusieurs os sont normales.

Les substances hypophysaires thyroé et gonadotropes sont trouvées dans les urines (technique de Max ARON).

Mort par phlébite et embolie.

A l'autopsie, volumineuse tumeur de l'hypophyse qui mesure $2,5 \times 1 \times 0,7$ cm. Cette tumeur s'est développée latéralement en envahissant le sinus caverneux; l'examen histologique permet d'identifier un adénome basophile.

Comme on le voit, le nombre des observations publiées en France atteint à peu près une douzaine; elles sont donc peu nombreuses; de plus, elles sont fort incomplètes puisque dans la majorité des cas, il existe juste une description clinique sommaire à laquelle manque souvent l'évolution de la maladie. De plus les examens anatomo-pathologiques ne sont publiés que deux fois. Ceci justifie la raison pour laquelle nous avons placé les observations françaises ou leur résumé en tête de cet ouvrage et la raison pour laquelle nous ferons de larges emprunts à la littérature étrangère.

Etude symptomatique

ETIOLOGIE

La fréquence de la maladie apparaît très variable suivant qu'on se rapporte aux cas vérifiés à l'autopsie ou aux seules descriptions cliniques. Dans sa statistique de 1935, RAAB réunit 33 observatoins, dont 10 sans vérification anatomique. Actuellement le nombre des cas répondant à la description clinique atteint la centaine; bien que dans ce nombre, on en comprenne quelques-uns où les symptômes ne se trouvent pas au complet. Par contre le nombre des autopsies et en particulier le nombre de celles où fut trouvé l'adénome basophile reste encore bien inférieur à ce chiffre.

L'affection frappe les femmes avec prédilection, dans les deux tiers des cas environ. Les cas relatés chez l'homme bien que plutôt rares, sont devenus beaucoup plus fréquents dans ces dernières années.

Ce sont des adultes jeunes qui sont le plus fréquemment atteints, puis viennent les adolescents; les cas de l'âge mûr et de l'enfance sont exceptionnels; il en existe pourtant quelques observations: (Greppi, Ridaeni, 56 ans; Hildebrand, 53 ans; Oppenheim et Fischberg, 6 ans; Clifford-Wrigth, 11 ans).

A part les cas où la maladie survient après un néoplasme, les conditions étiologiques qui président à l'apparition du syndrome nous sont totalement inconnues. Les observations purement cliniques de HUBER et LIÈVRE, de LANGERON et celles de FLANDIN, faisant remonter le début de l'obésité à une atteinte d'oreillons, nous semblent insuffisantes pour admettre cette dernière maladie comme étant à l'origine du syndrome.

Signalons cependant que la syphilis est rarement rencontrée dans les antécédents héréditaires ou personnels des malades.

DÉBUT

Le début dans tous les cas paraît insidieux, le plus souvent marqué par le développement de l'obésité caractéristique, qui ne sera identifiée que beaucoup plus tard. En fait le motif pour lequel le malade consulte est des plus variables.

Dans les trois quarts des cas c'est une femme qui vient pour un trouble de ses règles, rarement pour des ménorragies comme dans le cas de ROCH, ordinairement pour de l'aménorrhée subite ou progressive; ou bien ce qui l'inquiète, ce sont des céphalées rebelles, des douleurs lombaires, etc... Quelquefois, le début de l'affection peut être marqué par un symptôme bruyant qui attire l'attention, une crise de défaillance ventriculaire gauche par exemple; ailleurs le malade est vu pour des manifestations cutanées, comme ce fut notre cas.

Le diagnostic n'est guère posé ce moment, mais seulement plus tard et souvent des années après, lorsque l'évolution progressive aboutit à la constitution du syndrome typique.

Comme dans toute manifestation hypophysaire, il est constitué par :

1° Des troubles morphologiques: obésité d'un type bien particulier accompagnée d'altérations cutanées (essentiellement hirsutisme et vergetures) et parfois de déformations dues à l'ostéoporose;

2° Des troubles des fonctions sexuelles;

3° Par des modifications vasculo-végétatives: hypertension et troubles du métabolisme, des hydrates de carbone et graisses surtout;

4° Par des modifications des différents comportements physiques, psychiques et neurologiques;

5° Quant aux manifestations habituelles de tumeur de l'hypophyse, elles font souvent défaut.

SYMPTOMES CLINIQUES PRINCIPAUX

OBÉSITÉ

L'augmentation de poids est l'un des premiers symptômes en date de l'affection et l'un des plus marquants.

Au début, la seule caractéristique de cette adiposité est sa progressivité et sa résistance au traitement. Selon, les cas, elle s'installe progressivement ou bien très rapidement, en quelques mois, constituant une véritable « obésité aiguë », parfois même selon RAAB, en quelques jours.

Mais peu à peu son développement comporte des particularités : Elle n'est pas généralisée, mais elle atteint avec prédilection le tronc, le cou et la face. L'abdomen est particulièrement atteint et la graisse se développe parfois sur la partie médiane du ventre, à un point que certaines malades ont pensé qu'elles étaient enceintes ; d'autres fois, le ventre est tellement gros qu'il tombe en tablier sur les cuisses. Les seins sont volumineux et pendulaires. Le cou est élargi, le tour du cou peut augmenter de 6 à 7 cm. en quelques mois. La nuque est infiltrée parfois d'amas lipomateux ; la face prend un aspect « pleine lune » ; elle devient arrondie, avec de véritables bajoues. De plus, ce visage gonflé et bouffi est souvent le siège d'une congestion rosée intense, semblable à celle de l'érythémie, ce qui a fait comparer le visage de ces mala-

des à celui des marchands de bière (CUSHING) ou à celui des bouchers. Par contre, les membres sont minces, et même souvent atteints d'une atrophie musculaire; ils paraissent encore plus grêles. Ainsi, le contraste est typique. Cette disposition facio-tronculaire se rencontre dans 76 % des cas.

Il est rare que la racine des membres soit atteinte en même temps comme dans le syndrome adiposogénital, et les obésités généralisées sont tout à fait exceptionnelles.

Par contre, l'importance même de l'adiposité est variable. Dans quelques cas, elle peut rester discrète, alors que dans un cas de Pardée, une jeune fille de 18 ans atteignit le poids de 149 kg.

Enfin CUSHING avait insisté sur le caractère douloureux de cette obésité; la plupart des auteurs ne notent aucune manifestation douloureuse spontanément ou à la pression, au niveau de cette infiltration adipeuse.

MODIFICATIONS DES TÉGUMENTS

Ils consistent en lésions de la peau et des phanères et en troubles pigmentaires; c'est pour ces troubles que notre malade était venu consulter.

1° *Lésions des phanères*

L'hypertrichose est surtout frappante chez la femme; l'hirsutisme peut atteindre tous les téguments, mais il est particulièrement net à la face (femme à barbe): sur la face déjà modifiée par l'adiposité, on

voit se déve'opper de la barbe et des moustaches alors que les cheveux ont tendance à diminuer ; on peut noter chez les jeunes garçons un développement analogue précoce du système pileux. Chez l'homme, par contre, cette pilosité est moins apparente, elle semble aussi moins intense, parfois même elle est remplacée par un arrêt du développement des poils. Dans les deux sexes les cheveux se raréfient très souvent. Les autres poils resteront ordinairement intacts. Signalons pourtant que l'on a pu noter parfois une modification de la disposition des poils du pubis chez l'homme et chez la femme.

2° Modifications de la peau

La peau, généralement sèche, est rude au toucher, est le siège de vergetures qui constituent un signe très important de l'affection. Elles occupent habituellement les flancs de la partie inférieure de l'abdomen, les hanches, les cuisses. Mais elles peuvent siéger sur tout le corps, notamment sur les seins, les épaules. Dirigées obliquement, d'une taille souvent anormale (20 cm. de long, deux travers de doigts de largeur), elles sont surtout remarquables par leur coloration rouge violacée véritablement purpurine dont l'aspect est si spécial qu'il permet d'orienter le diagnostic très rapidement.

A l'examen capilloroscopique fait au niveau de ces vergetures, les anses vasculaires apparaissent plus larges que dans les autres régions, les capillaires et les anses veineuses sont dilatées et évasées. Ces vergetures sont dues à l'altération des fibres élastiques

qui fut cependant attribuée à une simple distension mécanique. Actuellement, on semble vouloir l'expliquer par un trouble des fonctions hypophysaires comme pour les vergetures de la grossesse.

3° *Troubles pigmentaires*

En même temps que l'infiltration purpurine des vergetures abdominales, on constate des troubles pigmentaires des membres avec aspect rougeâtre des extrémités sur lesquelles d'ailleurs, il est possible de constater les éléments de purpura ; l'acrocyanose s'observe aussi. Notons, puisque nous parlons des extrémités, que nous n'avons pas noté les modifications des ongles indiquées par SPANIERAM. Du reste la plupart des auteurs signalent leur intégrité.

TROUBLES GÉNITAUX

Les troubles des fonctions sexuelles sont capitaux ; ce sont eux qui, le plus souvent, attirent l'attention chez la femme.

a) *Au point de vue fonctionnel*, un signe est essentiel : c'est l'aménorrhée (le début par des ménorragies, qui peuvent s'expliquer d'ailleurs par des causes locales, n'est signalé que deux fois).

Cette amnorrhée peut s'installer très rapidement et faire croire à une grossesse. Le plus souvent, elle est précédée d'une longue période d'oligoménorrhée, mais une fois installée, elle est absolue et les différentes thérapeutiques glandulaires restent ordinairement

sans effet. La frigidité est habituelle, par contre, l'inversion sexuelle n'existe pour ainsi dire pas.

b) *Au point de vue morphologique*, les organes génitaux externes gardent leurs caractères normaux; on a juste noté de l'hypertrophie clitoridienne dans 2 observations.

c) Par contre, les *caractères sexuels secondaires* s'estompent en général et parfois disparaissent.

Chez l'homme, les modifications des organes génitaux externes sont aussi rares que chez la femme; on ne note le plus souvent que de l'impuissance; encore, est-elle souvent influencée par le traitement. Quant aux caractères sexuels secondaires, ils ne sont pas constamment troublés. Parfois pourtant on est frappé par l'aspect féminin des malades.

*
* *

La recherche des hormones génitales dans les urines montre dans la majorité des cas, mais non dans tous (cas de C. SCHMIDT: réaction d'Ascheim, fortement positive dans le sang et les urines, mais négative dans le liquide céphalo-rachidien). L'absence, à la fois, de folliculine et l'absence d'hormone gonadotrope. L'absence de folliculine est facile à comprendre chez ces femmes dont les ovaires se montrent habituellement atrophés; par contre, l'absence d'hormone gonadotrope mérite d'être signalée dans un syndrome qui est considéré comme relevant d'un hyperfonctionnement hypophysaire.

Mais l'expérimentation vient au secours de la théorie de Cushing; lorsque chez l'animal, l'hormone gonadotrope est injectée en grande quantité, on constate une maturation avec lutéinisation des follicules ovariens; secondairement, l'ovaire en se sclérosant, et en s'atrophiant provoque une réaction qui diminue la folliculine et les hormones gonadotropes (ZONDECK).

TROUBLES OSSEUX

Les troubles de l'ossification paraissent constants et consistent en ostéoporose portant sur les os spongieux et en particulier sur les vertèbres et les côtes.

Le malade peut les décrire spontanément en disant que son dos se voûte, qu'il rapetisse. De plus, l'atteinte vertébrale, la plus fréquente, s'accompagne souvent de douleurs qui peuvent être violentes. Chez la malade observée, par LICHTWITZ, elles étaient tellement vives que la moindre palpation les réveillait. Les mouvements, d'extension, de latéralité du tronc et même la marche étaient devenus difficiles. Pendant un an, ces douleurs résistèrent à toutes les thérapeutiques. Objectivement, on constate une simple douleur à la pression, souvent appréciables au niveau des vertèbres dorso-lombaires, soit une cyphose qui siège à la partie supérieure de la colonne vertébrale, dans la région cervico-dorsale. Ce sont les régions dorso-lombaires et cervico-dorsales qui sont habituellement intéressées, à tel point que la colonne vertébrale se trouve réduite de hauteur. Il en résulte parfois un léger rapetissement de la taille et souvent un enfonce-

ment de la tête entre les deux épaules, ce qui donne à ces sujets une silhouette trapue bien particulière.

La radiographie confirme ces lésions. — Elle montre une ostéoporose quelquefois très nette des vertèbres de la colonne dorsale. Cette ostéoporose peut être tellement marquée qu'il se produit un tassement et même un télescopage du rachis.

Il est plus rare que le processus ostéoporotique touche les côtes ; cependant, en pratiquant la radiographie du thorax, chez ces malades, on a souvent la surprise de constater de gros cals en rapport avec des fractures méconnues (ROCH).

*
* *

Enfin, on complètera l'examen osseux en faisant *une radiographie du crâne*. Ce dernier examen surtout est intéressant puisqu'il permet d'étudier la selle turcique qui est en général, normale ; sur 30 cas, SHULLER ne voit que 5 fois une altération radiologique. Ce que l'on constate surtout, c'est une décalcification un peu plus intense de la selle turcique, accompagnée très rarement d'un très léger agrandissement, mais ce dernier symptôme est très difficile à interpréter puisque les contours de la selle sont très mal délimitables par suite de leur décalcification. Cependant RAAB signale 5 fois une usure du plancher de la selle turcique.

Pour le reste du crâne, on note une décalcification qui porte sur la table interne, et n'offre rien de particulier.

Les sels de calcium, même associés à la cholestérine irardiée et aux rayons UV, restent souvent sans action sur cette ostéoporose. Cependant, LENDWAÏ, cite le cas d'une jeune fille de 19 ans qui aurait été améliorée sous l'influence de l'administration de sels de calcium associés à l'hormone parathyroïdienne.

La cause de cette ostéoporose est difficile à interpréter. S'agit-il d'une hyperparathyroïdie ou d'une hypoparathyroïdie? Les résultats de laboratoire sont différents, suivant les malades et chez un même sujet, à différentes périodes de sa maladie.

LENDWAÏ, dans le cas ci-dessus, note que les taux de calcium sanguin ainsi que la teneur en phosphate du sang avaient une valeur normale.

De même HAUSSEN, chez un homme de 28 ans qui ne présentait pas d'ostéoporose à l'examen aux rayons X, mais chez qui une excrétion urinaire exagérée de calcium (200 mgr./24 h.), jonite à des calculs rénaux, rendaient évidente la décalcification du début de la maladie, a trouvé normal le taux de calcium sanguin.

Ces deux auteurs pensent donc qu'il ne peut s'agir d'hyperparathyroïdie, mais bien d'hypoparathyroïdie et le taux de la calcémie, qui était basse ($\text{Ca} = 0,076$), notre cas corroborerait cette opinion.

A l'opposé, le malade de PERO présentait nettement de l'hyperparathyroïdie (hypercalcémie avec hypophosphatémie et hypercalcémie, hypéréxcitabilité neuro-musculaire). De même HIDELEBRAND note dans son cas une calcémie de 20,6 m. % ; le phosphore organique du sang total était à 24,7 % ($\text{N} = 3,32$ %), le

phosphate organique à 82,16 % (N = 22,25). Ces dosages ont été pratiqués en période d'ostéoporose progressive. Le bilan calcique était négatif, la phosphorémie considérablement augmentée. Pour ces cas, il y aurait une mobilisation de calcium, rapidement éliminée, ce qui permet de soupçonner un mécanisme régulateur brusquement troublé rappelant l'hyperfonctionnement des parathyroïdes. Cet hyperfonctionnement aurait d'autant plus de raisons d'être soupçonné qu'en plus des manifestations cliniques très nettes, il existe souvent des modifications anatomiques et histologiques très fréquemment rencontrées comme nous le verrons dans le chapitre de l'anatomie pathologique.

L'HYPERTENSION

Parmi les signes essentiels il faut ranger encore l'hypertension artérielle associée ou non à des altérations rénales ou cardiaques.

L'hypertension peut manquer quelquefois comme dans un cas de Cushing, mais elle est le symptôme le plus constant, 24 fois sur 26 rapporte RAAB. Elle porte sur les deux tensions; les tensions considérablement élevées sont rares, d'ordinaire la maxima est aux environs de 18-22, la minima aux environs de 10-13.

Ces chiffres ne sont pas en eux-mêmes considérables, mais tirent toute leur signification du jeune âge des malades. Cette hypertension est d'apparition progressive; elle reste ensuite à peu près fixe. C'est une hypertension permanente, plus rarement elle est

variable, tels les cas de RUTISHAUER, de PHILIBERT et de HAUSSEK.

Elle ne s'accompagne pas habituellement de troubles fonctionnels, en dehors d'une céphalée parfois persistante. Par contre elle s'associe fréquemment à des symptômes d'ordre vasculaire, rénal ou cardiaque. Les vaisseaux sont fréquemment scléreux si les complications vasculaires à type de spasme ou d'oblitération sont relativement peu nombreuses. Il y a un accident qui fut fréquemment signalé 5-12 CUSHING, ce sont les hémorragies rétinienes, avec ou sans plaques blanches.

*
* »

La pathogénie de ce symptôme est complexe: l'hypophyse agit soit directement, soit indirectement.

CUSHING pense que les cellules basophiles qui infiltrent les lobes antérieur ou postérieur de l'hypophyse déterminent une sécrétion surrénale d'hormone corticotrope. LENDWAÏ rapporte le cas d'un malade dont la sensibilité à la glanduitrine (spécialité d'hormone post-hypophysaire) était diminuée puisqu'après injection intraveineuse de 0,04 de glanduitine la pression sanguine n'avait pas bougé; il confirme cette interprétation de CUSHING. L'action de l'hypophyse serait donc indirecte; elle se ferait par excitation des surrénales. CUSHING n'admet pas que l'hypertrophie ou les adénomes des surrénales, qui sont presque constants dans ce syndrome, puissent expliquer l'hypertension puisqu'ils n'intéressent que la couche corticale. Mais on sait maintenant que les cortico-surrénalomes,

même s'ils ne renferment pas d'adrénaline décélable, peuvent néanmoins donner de l'hypertension

JORES a pu mettre en évidence la production dans la maladie de Cushing d'un excès d'hormone corticotrope capable de provoquer sur les surrénales de la souris infantile des modifications caractéristiques.

Le serum recueilli chez les malades est soumis à une préparation spéciale et administré en injection aux animaux qui sont sacrifiés au bout de 24 heures. On calcule ensuite l'augmentation des surrénales en fonction du poids du corps, ainsi que les modifications relatives de la zone fasciculée et de la zone globulaire. On constate que le quotient « surrénal/poids du corps » s'élève au-dessus de 25 et que la zone fasciculée double presque de volume, la zone globulaire n'augmentant qu'à peine. Ces modifications sont identiques à ce qui est observé sous l'influence de l'hormone proprement dite.

Il y a également identité au point de vue de la thermostabilité, de l'absorption par la chaleur, de l'action des rayons UV, de la solubilité, etc...

On a pu répartir en quatre groupes les hypertendus ayant fait l'objet de ces recherches: le premier comprend six cas de maladie de Cushing dans le sérum desquels on a pu trouver une forte proportion d'hormone corticotrope; dans le deuxième figurent huit cas de néphrospathie et d'éclampsie caractérisées. Dans ce groupe, l'hormone corticotrope n'était guère augmentée. Dans le troisième groupe, comprenant les cas d'hypertension rénale ayant entraînée la mort par urémie, l'hormone corticotrope n'a été rencontré que

dans un cas et en proportion faible. Le quatrième groupe comprenant 28 cas d'hypertension essentielle a donné 20 fois un excès d'hormone corticotrope dans le sang. L'examen histologique des surrénales des animaux soumis à l'injection de serum des malades atteints d'hypertension essentielle ont montré des modifications caractéristiques, c'est-à-dire un excès d'hormone corticotrope. L'ensemble de ces faits contribue à montrer que l'hypophyse joue un rôle important dans la pathogénie de l'hypertension aussi bien dans la maladie de Cushing que dans les formes d'hypertension essentielle. Néanmoins, le problème de l'hypertension n'est pas encore tout à fait résolu.

TROUBLES CARDIO-VASCULAIRES SANGUINS ET RÉNAUX

Nous rapprochons de l'hypertension les altérations du cœur, du sang et des organes hématopoïétiques, auxquels nous ajouterons les troubles rénaux, qui tous bien que secondaire sont relativement fréquents.

1° Le cœur : la défaillance cardiaque à type d'insuffisance ventriculaire gauche est fréquente chez ces sujets qui sont des hypertendus ; à part sa fréquence elle n'offre rien de particulier à signaler.

La tachycardie d'ailleurs paraît habituelle ; on compte 120 à 160 pulsations à la minute. Pendant de longues périodes, le pouls reste aussi rapide même au repos, puis survient une phase de déséquilibre. Philibert a constaté que le pouls de son malade passait

d'un instant à l'autre, même au repos de 80 à 150 pulsations.

2° Les manifestations des organes hématopoiétiques sont de deux ordres : la pléthore vasculaire et la polyglobulie.

D'abord une sorte de pléthore comme on en voit dans la maladie de Vaquez ; c'est elle qui donne au visage cet aspect rubicond que nous avons déjà signalé.

Par contre la polyglobulie sur laquelle on a beaucoup insisté est tout à fait exceptionnelle. Quelques auteurs ont même parfois constaté une diminution des globules rouges allant jusqu'à 2 millions $1/2$.

Ce que l'on rencontre souvent ce sont de « petites polyglobulies » allant de 5 à 7 millions (cas d'Ellman). Cette polyglobulie est à rapprocher de celles observées par GUILLAIN, LÉCHELLE et GARCIN. Elle serait due à l'hypophyse dont l'influence est bien connue sur l'hématopoïèse, car comme l'ont montré MOEHLING et BATES, les rapports embryologiques et hormonaux spécifiques et électifs de l'hypophyse avec les tissus mésodermiques permettent de donner une explication parfaite des symptômes polymorphes observés au cours des troubles hypophysaires.

La leucocytose qui n'est pas constante, elle non plus, oscille aux environs de 10.000. Il n'y a pas de modifications du pourcentage ; on peut rencontrer cependant une certaine mononucléose ou une certaine réaction myélogène. Il existe en outre fréquemment de l'acrocyanose du visage et des extrémités.

3° Enfin des poussées récidivantes de purpura surviennent sans cause, soit sur les vergetures, soit sur le tronc, les membres, soit sur les points de pression (bretelles); dans ce dernier cas il est fréquent de trouver le signe du lacet positif. HILDEBRAND trouve dans un cas: un temps de saignement normal (34 minutes), mais un retard du temps de coagulation (29 minutes), une résistance globulaire avec début de l'hémolyse à 0,54, Hémolyse complète: 0,54 % de NaCl; Plaquettes: 100,000.

Mais d'ordinaire les stigmates d'hémogénie sont absent les temps de coagulation et de saignement sont normaux.

Les hémorragies, quoique loin d'être exceptionnelles, sont rares; on note parfois des épistaxis, des hématémèses, une hémorragie cérébrale, etc...

4° Les manifestations d'insuffisance rénales sont peu fréquentes et les épreuves fonctionnelles rénales (concentration, etc.), sont en général normales; c'est un fait qui mérite d'être souligné, car l'autopsie révèle fréquemment des lésions de sclérose rénale. Un cas de HAUSSEN, entre autres, fait exception à cette règle; il note une diminution de l'excrétion urinaire et la présence de cylindres.

SYMPTOMES CLINIQUES ACCESSOIRES

A côté de ces signes les plus importants de la maladie de Cushing, se rangent un grand nombre de symptômes accessoires, parmi lesquels, il faut citer :

1° *Au point de vue physique*: une faiblesse extrême qui augmente avec les progrès de la maladie et oblige parfois les malades à rester confinés au lit.

L'*atrophie musculaire* fréquente d'après CUSHING, était particulièrement intense dans le cas observé par PHILIBERT, où elle affecta d'abord une allure aiguë frappant les membres inférieurs jusqu'à l'impotence, pour s'atténuer ensuite à leur niveau, mais elle se généralisa, gagna les membres supérieurs, les gouttières vertébrales, l'abdomen. Le développement progressif de l'abdomen par l'infiltration adipeuse était encore augmenté par le relâchement atrophique des muscles larges. PHILIBERT pense d'ailleurs que la cyphose n'est pas seulement fonction du tassement et de la décalcification vertébrale, mais aussi de l'atrophie musculaire des muscles vertébraux.

2° *Au point de vue psychique*, on constate des troubles variables portant sur l'activité intellectuelle qui est diminuée et surtout sur le caractère qui devient difficile. On note souvent une émotivité anormale. La diminution de la mémoire est fréquente. Un état confusionnel peut même se voir comme dans l'obser-

vation de LANGERON, avec refus d'alimentation et même hallucination visuelles et auditives.

3° *Les troubles oculaires sont fréquents* et peuvent être précoces. Vue trouble, diminution de l'acuité visuelle, parfois unilatérale. RAAB avait déjà signalé chez une femme de 45 ans, syphilitique ancienne, une atrophie optique bilatérale par compression des deux nerfs optiques. On sait par ailleurs la fréquence des hémorragies oculaires.

4° *Les troubles neurologiques semblent rares.* Cependant, GIRARD, MARGAROT et RIMBAUD signalent une paraplégie spasmodique avec énorme albuminose du liquide céphalo-rachidien (4,05) et arrêt de la bile lipiodolée. Le malade de Langeron présentait une quadruplégie avec atrophie, de type Aran-Duschenne, sans signe de Balinski.

Dans le premier cas, il est difficile de ne pas rapprocher cette paraplégie par compression du tassement vertébral secondaire à l'ostéoporose; cependant, le squelette rachidien s'y révéla radiologiquement normal.

SYNDROME MÉTABOLIQUE

Il comprend les troubles du métabolisme des hydrates de carbone et des graisses.

1° *Troubles du métabolisme hydro-carboné.* — CUSHING signalait déjà dans son second mémoire l'existence de troubles glyco-régulateurs qui furent souvent confirmés par la suite.

Le diabète vrai est rare, l'hyperglycémie et la glycosurie sont déjà plus fréquentes. Ce que l'on observe le plus souvent c'est une glycémie normale à jeun, mais avec réactions très spéciales à l'ingestion de glucose et à l'injection d'insuline.

Dans le cas souvent rappelé de BAUER, la courbe d'hyperglycémie provoquée était normale; on se souvient que cette femme fut opérée pour un adénome surrénal. L'intervention fut négative; en fait elle présentait les symptômes de la maladie de Cushing, encore inconnue; le diagnostic d'hyperfonctionnement du système surrénal, qui fut posé à l'autopsie, fut corrigé plus tard lorsque CUSHING demanda qu'on examinât l'hypophyse conservée; on y découvrit en effet, un adénome basophile.

Dans notre cas la glycémie était de 0,82 gr. à jeun; l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée donna les résultats suivants: la courbe atteignit 1,58 gr.; après 30 minutes et ne revint au minimum que deux heures après, l'aire glycémique y était donc le double de l'aire normale.

Parallèlement, l'épreuve de l'hypoglycémie insulinique donne des réactions exagérées, mais dans un sens inverse; dans un cas de Hildebrand la glycémie passa de 1,11 à 0,62 après unités d'insuline.

La sensibilité à l'adrénaline y était normale. L'absence ou le faible degré de la glycosurie témoignait bien d'une élévation du seuil rénal du glucose.

Il s'agit là d'un diabète de nature insulaire nullement comparable à l'hyperglycémie de l'acromégalie.

Comme dans bien des cas analogues d'origine glandulaire, le traitement étiologique, en l'espèce radiothérapique, est susceptible de faire disparaître l'hyperglycémie.

2° Troubles du métabolisme des graisses et de la cholestérine. — Les lipides totaux et surtout la cholestérine sont presque toujours augmentés. Sur sept malades de CUSHING, le cholestérol est deux fois normal, deux fois légèrement augmenté (1,9 à 1,93), trois fois très augmenté. Voici d'autres chiffres: JANIN trouve 3,6, RUTISHAUER 4 et GAMMA 7; SCHMIDT trouve dans un cas, 17 gr. de graisses totales et 10,33 gr. de graisses résiduelles à jeun, mais l'épreuve de l'ingestion de graisse et de cholestérine ne provoque pas d'augmentation notable de la lipémie comme chez les sujets normaux.

Ici, encore, la radiothérapie réduit dans une certaine mesure le taux du cholestérol sanguin. Il revint à la normale dans le cas de JANIN et passa de 3,22 à 2,32 dans celui de PARDEE.

3° Le *métabolisme des protéines* ne présente pas de perturbation importante à signaler.

4° Le *métabolisme de base* est des plus variables. Les grosses élévations à + 28 %, + 37 % signalées dans quelques observations de CUSHING, sont très exceptionnelles; pourtant dans notre cas, nous avons trouvé une augmentation très importante (+ 51 %), de même sont rares les grandes réductions à — 28 % et 40 %. Le plus souvent on trouve des chiffres normaux.

On tend à rattacher dans une certaine mesure les troubles du métabolisme de base aux corps thyroïde. La participation de cette dernière glande est bien discrète; il est vrai que l'on rencontre parfois de la tachycardie et de l'exophtalmie. Mais celle-ci est vraisemblablement en rapport avec une sécrétion exagérée d'hormone antéhypophysaire (LABÉ et J. BESANÇON).



Tels sont les symptômes de la maladie de Cushing. Dans un tel syndrome il serait désirable de faire une systématisation des symptômes en fonction de chaque atteinte endocrinienne en particulier et de faire la preuve de cette atteinte. Au premier plan, il faut rechercher les symptômes propres d'une atteinte hypophysaire.

1° L'HYPOPHYSE

De fait il semble étonnant que dans un syndrome dû à une néoformation de l'hypophyse, nous n'ayons pas parlé plutôt des signes de tumeur cérébrale et en particulier des symptômes de localisation hypophysaire.

C'est qu'en effet, si nous laissons de côté l'observation de WEISSMAN-NETTER, la seule qui à notre connaissance contienne des signes de tumeur cérébrale associés à un syndrome de CUSHING, on ne retrouve ces symptômes que très rarement et encore à l'état isolé. Sans doute les signes de probabilité existent parfois tels que céphalées, troubles psychiques, etc., mais les signes de quasi certitude et en particulier les troubles oculaires: rétrécissement du champ visuel à type d'hémianopsie temporale, ainsi que la stase et l'atrophie papillaire sont, en règle générale absents.

De même les signes de certitude, si recherchés dans l'acromégalie, c'est-à-dire les modifications morphologiques de la selle turcique visibles grâce à la radiographie, sont ici d'un intérêt tout à fait secondaire; en effet, les modifications que nous avons décrites plus haut sont le plus souvent en rapport avec l'ostéoporose, elles sont d'ailleurs loin d'être constantes.

Pour conclure l'absence de toute anomalie de la région de la base ne nous permet pas d'éliminer le diagnostic de maladie de Cushing.

Pour ce qui est du fonctionnement hypophysaire nous ne pourrions actuellement l'apprécier que par la recherche des hormones secrétées par l'anté-hypophyse; or :

1° L'hormone gonadotrope (prolan), n'a pas été retrouvée dans le liquide céphalo-rachidien, qu'il soit obtenu par ponction lombaire ou par ponction sous-occipitale; dans le sang et les urines la réaction d'Ascheim-Zondeck se montre en général négative, cependant C. SCHMIDT trouve pour cette dernière recherche une réaction fortement positive dans les urines et le sang de sa malade.

2° L'hormone thyroïdienne, bien que moins souvent recherchée, se retrouve presque constamment, en employant la réaction biologique de Max ARON.

3° L'hormone mélanophore recherchée dans le sang y est d'un taux normal, ordinairement ou faiblement augmenté; par contre dans les urines, elle donne une réaction franchement positive, parfois jusqu'à une dilution de 1/600° (JORES). Dans notre observation elle était également positive.

4° L'hormone adénotrope donne une réaction positive (*cf.* le chapitre de l'hypertension).

5° L'étude de l'interférométrie n'a été que rarement pratiquée.

2° LES AUTRES GLANDES: en passant en revue les différents symptômes de la maladie nous avons suffisamment montré la participation des glandes génitales thyroïdienne et parathyroïdienne, etc... Nous n'y reviendrons pas.

Signalons pourtant la participation de la glande mammaire, rencontrée par TESSERAUX chez une femme de 32 ans, qui présentait une sécrétion lactée en dehors de l'allaitement.

Formes cliniques

La maladie de Cushing constitue un syndrome assez univoque. Certes, cliniquement, le mode début est des plus variables; de même on peut individualiser des formes évolutives: certaines mortelles, d'autres traînantes, 15 ans et plus.

En fait, sont surtout intéressantes les différences suivant l'âge et le sexe, ou celles apportées par des affections associées.

A. — FORMES SUIVANT LE SEXE

Nous avons déjà montré les aspects cliniques opposés chez l'homme et chez la femme.

La femme se masculinise; le clitoris se développe parfois anormalement; il y a frigidité et même, exceptionnellement, une tendance à l'inversion sexuelle. Le système pileux se développe exagérément; le menton, les joues se couvrent de barbe, tout le corps peut être envahi, même les cuisses et les jambes.

Chez l'homme, c'est la frigidité et surtout l'impuissance qui s'installent. Il n'y a pas cependant, du moins dans le cas que nous avons observé, d'atrophie des organes génitaux, des testicules en particulier; cheveux, sourcils et cils tombent, ce qui réalise un faciès

très particulier. Par contre les poils des aisselles et du pubis persistent.

B. — FORMES SUIVANT L'ÂGE

La maladie a été rencontrée dans l'enfance, l'adolescence et même dans l'âge mûr; nous avons déjà étudié la forme de l'adolescent, aussi envisagerons-nous ici l'affection aux autres périodes de la vie.

a) Les cas publiés dans l'enfance, avant ou après la puberté, sont très rares (OPPENHEIM et FISCHBERG: début à 6 ans; CLIFFORD et WRIGT: début à 11 ans; cas 6 et 7 de H. PARDEE, RAMUSSEN, 1 cas).

Le syndrome présente les mêmes caractères généraux que chez l'adulte, auxquels s'adjoignent des symptômes de précocité sexuelle: développement des caractères sexuels secondaires, des poils en particulier, la barbe est souvent importante chez le jeune garçon. Mais les organes génitaux restent petits et les fonctions sexuelles ne s'installent pas; en particulier il n'y a pas de menstruation chez la petite fille.

Les troubles du développement général sont souvent moins marqués; bien au contraire, les enfants apparaissent beaucoup plus vieux que leur âge. Le pronostic est souvent aussi grave que chez l'adulte. Cependant H. PARDEE, s'appuyant sur ses observations VI et VII, pense que le basophilisme prépubertaire ou pubéral peut se compenser et être compatible avec une bonne santé. De plus le traitement radiothérapique semble avoir une action incontestable; JANIN et FRANCK en rapportent un cas particulièrement démonstratif chez un enfant de quinze ans.

b) Le basophilisme consécutif à la ménopause se manifeste par des céphalées, de l'hypertrichose avec développement de la barbe et par de l'obésité. Il est souvent associé à des symptômes thyroïdiens ou sur-rénaux.

En raison de la multiplication des cellules basophiles de l'âge mûr, on est allé jusqu'à se demander si la maladie de Cushing ne serait pas un syndrome de sénilité précoce, si la cellule basophile ne secréterait pas une sorte d'hormone de vieillissement: la sénilité ne serait pas la conséquence des différentes insuffisances viscérales, mais le résultat d'une activité glandulaire des cellules basophiles. Ainsi RAAB, frappé des analogies entre la sénilité et certaines de ces manifestations cliniques renverse l'adage *Senectus ipse morbus* qui devient *Morbus ipse senectus*.

C. — FORMES AVEC TROUBLES ASSOCIÉS

PHILIBERT avait déjà rapporté l'existence de signes hyperthyroïdiens associés à l'ensemble symptomatique de la maladie de Cushing; nous avons trouvé chez notre malade des symptômes analogues: exophtalmie, tachycardie, tremblement et augmentation du métabolisme basal.

Une forme spéciale mérite de retenir l'attention, c'est celle qui comporte des troubles de l'ossification particulièrement accentués avec fractures spontanées.

H. PARDEE, SWING et LITCHWITZ ont décrits, sous le nom de syndromes mixtes, des formes de basophilie

hypophysaire associés à des signes d'hyperfonctionnement éosinophile comme dans l'acromégalie.

PERO rapporte le cas d'un malade présentant certains symptômes de la maladie de Cushing et ceux de la maladie de Recklinghausen.

D.— FORMES INCOMPLÈTES

La maladie de Cushing telle que l'a décrite l'auteur n'est pas toujours typique et présente des formes dont la symptomatologie est incomplète. On peut en distinguer deux types principaux; l'un où prédomine l'empreinte hyperparathyroïdienne, sans hypertension, l'autre avec empreinte surrénalienne sans ostéoporose. Entre ces deux types existent des formes de passage.

Cependant CUSHING commentant le rapport de H. PARDEE, pense que l'on ne doit pas multiplier les formes cliniques, mais au contraire les réduire aux seuls cas avec obésité, ostéoporose, hirsutisme et aménorrhée, évoluant vers la mort dans un délai de 4 à 5 ans, et à l'autopsie desquelles on trouve un adénome basophile de l'hypophyse.

Pronostic

MARCHE - DURÉE - COMPLICATIONS

Pendant plusieurs années, les malades atteints de ce syndrome peuvent mener une vie normale et raisonnable, bien que leur psychisme soit modifié, ils sont susceptibles d'une certaine activité et ce n'est qu'à un stade très avancé de la maladie qu'ils restent confinés au lit.

Pendant toute cette période, la maladie évolue souvent par poussées et se complète; l'évolution symptomatique est essentiellement capricieuse et intermittente. Le plus fixe est l'obésité qui une fois installée ne disparaît plus, et persiste même parfois en dépit du traitement. La décalcification, la cyphose, suivent une marche très lente mais paraissent subir des périodes d'arrêt.

Les troubles génitaux, en particulier, sont irréguliers, ils disparaissent pendant quelques semaines pour réapparaître ensuite.

La durée moyenne de la maladie est de 4 à 7 ans bien qu'on ait signalé des formes à évolution rapide, en quelques années, et des formes à évolution très lente (20 ans).

Aucun des symptômes que nous avons décrits, sauf peut être le syndrome cardio-vasculaire et le diabète, ne sont susceptibles par eux-mêmes de complications graves et pourtant la mort est la règle de 76 % des cas, d'après RAAB. Ainsi, donc seule une infime partie des décès est due à la maladie causale, œdème pulmonaire, insuffisance cardiaque ou consommation. En fait presque tous les malades meurent d'infection intercurrente, celle-ci est des plus variable: abcès multiples, phlegmons, furoncles, érysypèle, pleurésie purulente, méningite. La fragilité des malades à l'infection est vraiment extraordinaire; alors qu'ils étaient en équilibre à peu près correcte, une infection les frappe et les tue d'une façon presque subite.

En dehors des complications infectieuses, un pronostic fatal est surtout à redouter lorsque le syndrome de Cushing est associé, soit à un épithélioma de la surrénale ou du thymus, soit à des symptômes de compression cérébrale comme dans le cas que rapportent WEISSMAN-NETTER et ses collaborateurs.

De plus les troubles neurologiques accompagnant le syndrome hypophysaire semblent mener rapidement les malades à la mort: les cas de LANGERON, de MARGAROT et GIRARD en font foi.

A l'opposé, actuellement, les formes à symptomatologie atténuée ou à évolution plus longue sont mieux connues. De plus il nous semble qu'une thérapeutique appropriée et appliquée suffisamment tôt est susceptible d'amener certaines phases d'amélioration prolongée,

et parfois même une guérison clinique complète. Le nombre des formes curables publiées a considérablement augmenté, si bien que l'on peut prévoir que le pronostic qui est actuellement encore sévère, sera dans l'avenir considérablement amélioré.

Diagnostic

Le diagnostic du syndrome de Cushing est relativement aisé pour qui est averti des symptômes de la maladie.

Il sera fondé sur la réunion des symptômes disparates suivants: obésité progressive de la tête et du tronc, contrastant avec la maigreur des membres, phénomènes vaso-moteurs de la face, hirsutisme chez la femme, raréfaction du système pileux chez l'homme, agénésie dans les deux cas; hypertension artérielle, vergétures et purpura; dystrophie osseuse; atrophie musculaire fréquente. A ces symptômes fondamentaux peuvent s'ajouter le diabète, le syndrome de Basedow. Un signe négatif est formé par la radiographie du crâne, montrant l'aspect normal de la selle turcique, l'adénome n'étant pas habituellement visible; la présence d'une tumeur ne pourrait pourtant faire rejeter le diagnostic. Naturellement il convient de multiplier les recherches de laboratoire, radiographies du squelette, examens de sang, etc...

Le diagnostic différentiel est parfois délicat, surtout dans les formes associées à un autre syndrome hypophysaire.

Le problème consiste à rattacher au syndrome de Cushing, par la recherche systématique de ses symptô-

mes propres et par l'examen des autres fonctions endocriniennes, qu'elle est la part de l'hypophyse dans les syndrome emprunter à un ou plusieurs éléments.

En présence de symptômes isolés de la maladie, il faudra penser au syndrome de Cushing, si à chacun de ces symptômes considérés isolément s'associent un ou plusieurs des autres. Le malade peut ne pas s'en plaindre et c'est au médecin de les rechercher.

De même, en présence d'un syndrome de Basedow, et plus encore d'un syndrome osseux de Recklighausen, d'ostéomalacie, il convient de rechercher les signes de la série hypophysaire basophile. Les Basedowiens essentiels maigrissent d'ordinaire: une ostéoporose, la frigidité, inhabituelle, dans le Basedow devient un indice pour soupçonner le Cushing.

Le gigantisme et l'acromégalie, bien qu'il existe des formes associées, se différencient aisément du basophilisme: l'adénome éosinophile est le plus souvent visible à la radiographie de la selle turcique.

L'absence d'hypertension permet d'éliminer pratiquement l'infantilisme hypophysaire ainsi que le syndrome de Marbourg (obésité diencéphalique).

La dysostose hypophysaire ou maladie de Schuller-Christian et la maladie de Laurence-Moon-Bardet s'éliminent toutes deux par la localisation des lacunes osseuses révélées par la radiographie.

Dans le syndrome de Babinski-Frœlich, l'obésité n'a pas la même disposition; de plus il existe souvent des signes d'ordre tumoral.

Le diagnostic vraiment épineux, si on en juge par les nombreuses erreurs auxquels il a donné lieu, est

celui de néoplasme cortico-surrénal. Celui-ci donne parfois un tableau clinique identique; sans doute quelques nuances pourraient faire pencher la balance: c'est d'une part l'hirsutisme plus manifeste, une obésité moins prononcée. Ce sont là des indices très difficiles à apprécier et il semble bien qu'un même tableau clinique puissent ressortir à une base anatomique différente, adénome, hypophysaire ou néoplasme cortico-surrénal.

Anatomie pathologique

A l'autopsie à côté d'altérations anatomiques diverses et qui ne nous intéresseront pas, on trouve des lésions glandulaires multiples et variables suivant les cas :

1° *Surrénales*. — Des lésions y sont décelables dans presque tous les cas. Exceptionnellement il peut s'agir d'un cortico-surrénalome, avec ses enclaves lipéidiques. En règle on note une hyperplasie simple de la corticale, mais le fait intéressant que l'on doit à CUSHING est que dans ce syndrome précis, jadis réputé d'origine surrénale, ces glandes sont parfois absolument normales.

2° *Glandes génitales*. — Les *ovaires* sont presque toujours atrésiques et ce n'est que tout à fait exceptionnellement que l'on a constaté des stigmates d'activité fonctionnelle, avec folliculinisation et lutéinisation. Les *testicules* ont un poids inférieur à la normal, les canaux testiculaires sont atrésiés; on ne rencontre souvent que des têtes de spermatozoïdes. Les cellules interstitielles sont considérablement diminuées.

3° *Corps thyroïde*, il est le plus souvent normal et lorsqu'on le trouve augmenté, ce n'est pas hyperfonc-

tionnement mais parce qu'il est le siège d'un nodule goîtreux que l'on retrouve dans de nombreuses observations.

Quant aux *parathyroïdes*, elles ont été souvent trouvées augmentées de volume et à l'examen histologique, bien que CUSHING n'ait pas constaté de lésions nettes dans sa première description, il a tout récemment changé d'opinion en examinant à nouveau sur l'instigation d'HERTZ et KRAUSS les coupes de parathyroïdes de l'un de ses malades qui offraient une image histologique comparable à celle des lapins traités par extraits hypophysaires parathyréo-stimulants.

4° Le pancréas présente des lésions de dégénérescence qui sont surtout marqués au niveau des îlots de Langerhans.

5° L'épiphyse est toujours notée normale.

Nous avons donné au début de cet ouvrage les chiffres que donnait CUSHING d'après ses autopsies, sur l'état de ces glandes endocrines et nous avons vu que les résultats varient suivant chaque cas.

Passons à l'étude des modifications histologiques rencontrées dans l'*hypophyse*.

Nous commencerons par l'étude de l'adénome basophile, découvert et décrit par CUSHING comme étant l'altération primitive. Cet adénome échappe en général à l'examen macroscopique; des adénomes volumineux ont certes été signalés par WICK, PETERSON, SCHMITT, RAAB; en règle générale les adénomes sont

très petits et ne dépassent pas les dimensions d'une lentille ou d'un pois; on comprend donc qu'ils ne modifient pas la forme de l'hypophyse et que leur découverte ne doit être possible que grâce à la méthode des coupes en série de la glande, et c'est pourquoi la lésion causale peut au début passer inaperçue, comme dans les cas de BAUER et de ROCH, ce dernier cas est bien suggestif puisque l'adénome basophile ne fut retrouvé que 4 ans plus tard par RUTISHAUER, qui en donna les dimensions suivantes: $5,8 \times 4,2$ et $3,2$ mm.

Cet adénome est entouré d'un tissu fibreux épais formant capsule et le séparant du reste de la glande. Il est formé d'un réseau de fines fibrilles au milieu desquelles on a trouvé des cellules polyédriques, habituellement de grande taille, de forme allongée avec un protoplasma basophile parsemé de granulations également basophiles et quelquefois de vacuoles. Le noyau est nettement excentrique, rempli de chroma- tines en amas irrégulièrement disposés et montre parfois de nombreuses figures de divisions.

Les grandes cellules basophiles granuleuses avec un noyau périphérique sont mal limitées et difficiles à distinguer les unes des autres si bien qu'il faut compter les noyaux pour les dénombrer. Les vaisseaux de l'adénome sont des capillaires très dilatés à parois minces formés d'une seule assise endothéliale.

*

CUSHING eut le mérite de découvrir fréquemment à l'origine de ces symptômes cliniques si disparates

en apparence l'existence d'un adénome basophile dans le lobe antérieur de l'hypophyse. Il put rassembler 14 cas de cette affection dont 3 personnels; 8 furent autopsiés et 3 présentaient cet adénome basophile, 2 fois par contre l'adénome était indiffrencié, c'est-à-dire n'atteignit pas plus les cellules basophiles que les autres.

Une fois on ne trouve qu'une hyperplasie oedémateuse de diagnostic incertain.

Deux fois l'hypophyse parut normale.

La statistique de Buchen, porte sur 17 autopsies; résultats: 14 adénomes dont 10 basophiles.

*
* *

Dans certains cas CUSHING parle de « Pituitary Basophilism », l'hyperplasie basocellulaire ne prend pas toujours, en effet, la forme d'un adénome, il peut y avoir augmentation diffuse de ces cellules capable de produire un polymicroadénome (RUTISHANER). Mais simplement une augmentation de volume de l'hypophyse par multiplication des cellules basophiles.

*
* *

L'absence de toute manifestation hypophysaire est constatée à plusieurs reprises par CUSHING lui-même, ROCK, KRAUSS, BERBLINGER, RUTISCHAUER GAMMA. Ce dernier auteur, dans un cas où tous les symptômes de la maladie existent, ayant fait un examen histologique précis, note une diminution des cel-

lules basophiles avec augmentation par contre des cellules chromophobes.

Plus étonnants sont les faits suivants.

1° LEYTON, H. et B. BRAUNTON signalent deux cas de carcinomes du thymus chez des hommes qui présentaient les symptômes suivants: hypertension, adiposité, diabète, hypertrichose (un cas), impuissance (un cas, l'autre étant un enfant), avec hypertrophie des surrénales et des thyroïdes.

2° WIETH, PEDERSON et REULMAN signalent de même deux cas d'adénomes chromophobes de l'hypophyse avec dégénérescence hyaline associés à un syndrome de Cushing.

3° HARE ROSS CROKE apporte un cas, de syndrome de Cushing, chez une femme de 30 ans qui, à la suite d'un carcinome de la corticale surrénale enlevé chirurgicalement mourut d'une métastase qu'on retrouva à l'autopsie. L'hypophyse ne présentait pas d'adénome et la numération des différentes cellules se trouvait normale. Par contre il existait une dégénérescence des cellules hyalines dont CROOKE donne la description suivante:

Le cytoplasme normal chargé de granulations basophiles est remplacé par un cytoplasme dense et homogène qui, par le test de BECK (1893) montre un index de réfringence élevé et par une légère modification de la méthode de Mallorys par la fuschine acide d'aniline bleue (CROOKE et RUSSEL, 1932) est teintée en un bleu gris uniforme.

Dans des sections colorées par l'hématéine éosine les surfaces hyalines peuvent être facilement recon-

nues par suite de leur largeur. L'extension de cette transformation des cellules hyalines montre de grandes variations suivant les différents stades de la dégénérescence du cytoplasme, qui est progressive. Certaines portions du cytoplasme tendent à demeurer plus longtemps normales, de sorte que différents types de ces affections peuvent être décrits; au degré le plus bas l'altération occupe une portion comprise entre le noyau et la périphérie de la cellule; au degré le plus fort, toute la cellule est transformée. On peut trouver des vacuoles très larges ou petites, comparables à celles que l'on retrouve dans la cellule hyaline; les images de l'appareil de Golgi se remarquent souvent en négatif. Le noyau ne montre pas de signes de dégénérescence; parfois même il montre une cariokynèse intense.

CROOK affirme maintenant dans une revue qu'il fit de la question, que cette dégénérescence fut trouvée constante dans les 12 cas qu'il présente. Sa série comprend: 6 cas d'adénome basophile, 3 de tumeurs thyroïdiques et 3 de tumeurs surrénales auxquels nous avons ajouté deux cas d'adénome chromophile de Fuller. Aucune altération comparable ne fut trouvée à l'examen des cellules de 350 glandes prélevées à l'autopsie et coupées en série. Un fait peut être intéressant: c'est que dans ce contrôle, un homme de 66 ans fut trouvé porteur d'un adénome basophile sans signe clinique de maladie de Cushing; dans cette glande les cellules n'avaient pas de substance hyaline. L'analyse montre donc bien que la transformation de la substance hyaline est seule constante. D'autres

auteurs comme FULLER et RAMUSSEN, en 1936, viennent confirmer les vues de CROOK. La nature de ce changement est non moins remarquable. Il n'y a pas d'évidence histologique que ce soit une dégénérescence post-mortem, ni une prolifération anormale des cellules basophiles. CROOK termine en concluant que cette altération apparaît non pas tant comme une dégénérescence dans le sens anatomique, mais comme un trouble physiologique.

Pathogénie

Avant CUSHING, la pathogénie de ces symptômes : hirsutisme, obésité, ostéoporose était univoque ; l'hyperfonctionnement de la cortico-surrénale expliquait tout. Mais souvent la tumeur recherchée manquait, et parfois même le simple état d'hyperplasie ; nombre de cas restaient ainsi incertains dans leur base anatomique et dans leur mécanisme physiopathologique. CUSHING dans ces cas ne s'arrête pas au simple examen des surrénales, mais en examinant minutieusement l'hypophyse, il trouva, parfois même par des recherches rétrospectives, le petit adénome qu'il considère comme étant la cause du syndrome. Nous verrons à propos des formes à prédominance osseuse que CUSHING a pu faire la même constatation dans des cas typiques d'ostéomalacie ou d'ostéite fibro-kystique de Recklinghausen ; ces constatations ont été confirmées par d'autres auteurs ; aussi considère-t-il comme secondaires toutes les formations adénomateuses de la cortico-surrénale et des autres glandes endocrines.

Trois points peuvent être discutés :

1° CUSHING pense que l'adénome est l'élément premier de la maladie de l'hypophyse, initialement attein-

te, altère à son tour le jeu fonctionnel des autres glandes endocrines qu'elle tient sous sa dépendance. En faveur de cette interprétation plaident non seulement des faits cliniques, mais aussi de nombreuses constatations expérimentales.

Parmi les faits cliniques qui permettent d'incriminer l'hypophyse dans la production d'affection clinique même n'ayant aucun rapport apparent avec cette glande, il faut mettre au premier plan certaines constatations faites par CUSHING; il a retrouvé, en effet, un adénome basophile de l'hypophyse dans des cas authentiques d'ostéomalacie, d'ostéite fibro-kystique de Recklinghausen, ou d'hirsutisme surrénal, à l'autopsie desquels on avait trouvé des lésions suffisantes pour en expliquer les symptômes: adénome des parathyroïdes ou de la cortico-surrénale.

En outre, l'expérimentation biologique qui permet soit d'augmenter, soit de diminuer une sécrétion glandulaire montre que l'hypophyse est bien la glande « chef de file » qui régit et commande toutes les autres. En effet, l'ablation du lobe antérieur de l'hypophyse entraîne une atrophie surrénale et aussi des lésions atrophiques ou dégénératives des parathyroïdes. Inversement l'injection chez l'animal d'hormone hypophysaire provoque une hyperplasie cortico-surrénale, un hyperfonctionnement parathyroïdien avec décalcification du squelette, une hyperactivité thyroïdienne. Mais le rôle de l'hormone gonadotrope, hormone qui aurait son origine dans les cellules basophiles est bien particulier. Lorsque chez l'animal cette hormone est injectée en grande quantité, on constate

une maturation avec lutéinisation de tous les follicules ovulaires puis, l'ovaire se dessèche et s'atrophie; il y a atrophie secondaire à un épuisement. Ajoutons que THOMSON, KENNETH et CUSHING ont réalisé, par injections d'hormones anté-hypophysaires, au jeune chien, un ensemble de symptômes qui reproduisent partiellement le syndrome de Cushing.

Ainsi on peut concevoir l'enchaînement des faits: l'adénome basophile de l'hypophyse est la lésion initiale hypersécrétante qui d'abord agit sur les ovaires et provoque secondairement après, un stade normal plus ou moins long une maturation folliculaire globale à laquelle succède une insuffisance ovarienne provoquée par épuisement; dans un cas de BAUER et de STRAUSS, l'hormone de maturation folliculaire était éliminée en quantité exagérée, ce qui confirme cette hypothèse. Puis l'action se manifeste sur les capsules surrénales, n'entraînant que des symptômes d'hyperfonctionnement cortico-surrénal: l'hirsutisme, l'hypertension artérielle et les troubles métaboliques, et provoquant secondairement l'hyperplasie, puis l'adénome. Quant à l'influence sur les parathyroïdes, elle explique la décalcification des os avec mobilisation calcique sur les parois vasculaires et le tissu conjonctif.

2° *L'hypophyse peut être histologiquement indemne.* — C'est là que réside l'objection la plus importante à la théorie de Cushing. Malgré des examens minutieux, CUSHING lui-même, KRAUSS, RUTISHAUER, GAMMA, ne retrouvent pas régulièrement cet

adénome, ni même cette basophilie hypophysaire qui sont réellement la pierre angulaire du système proposé par CUSHING? Leur absence dans un certain nombre de cas constitue, contre la théorie de Cushing, un argument essentiel.

Inversement, ces mêmes auteurs rappellent les examens histologiques où est signalée l'existence d'adénome hypophysaire basophile en dehors de tous signes cliniques de maladie de Cushing. COSTELLO, examinant systématiquement 1.000 hypophyses, relève 4 % d'adénomes hypophysaires sans traduction clinique, ROUSSY, 2 %; JEFFERSON, 12 cas.

Parfois la seule manifestation clinique était l'hypertension artérielle, KYLIN trouve un adénome de l'hypophyse chez un cirrhotique, GOLDZICHER et BARRELET chez une éclamptique.

3° Enfin la constatation d'un adénome basophile ou d'une simple basophilie ne démontrent pas sa nature primitive; beaucoup d'auteurs considèrent la basophilie hypophysaire comme secondaire, sans doute liée aux altérations pluriglandulaires que nous avons décrites.

A l'appui de cette opinion, BERBLINGER et KRAUSS montrent que les cellules basophiles augmentent dans l'hypophyse avec l'âge, sont plus nombreuses chez la femme et chez les hypertendus et les obèses. Cette hypothèse a été renforcée par la découverte faite par CROOK de la dégénérescence hyaline des cellules basophiles; celle-ci n'avait pas été notée par CUSHING. Or, pour CROOKE, elle serait le symptôme le plus

constant de la maladie et constituerait plutôt qu'une lésion anatomique primitive l'expression d'un trouble physiologique.

Cette opinion cadre bien avec certaines observations de cancer, du thymus, de polyadénome de l'ovaire, etc..., etc...

APERT établit un parallèle entre le syndrome des cortico-surrénalomes et celui de la maladie de Cushing. Il fait remarquer que les deux affections sont parfois très difficiles à distinguer et il conclut cette ressemblance est moins étonnante depuis que nous savons que les cellules basophiles de l'hypophyse sécrètent une hormone surrénalotrope qui déclanche l'activité de la corticale surrénale, de même que les cellules de cornes antérieures de la moelle déclanchent l'activité du muscle. Quant un muscle est paralysé, cela peut dépendre du muscle lui-même ou des cellules médullaires ou encore à un troisième degré des cellules de la zone motrice du cerveau; de même le syndrome cortico-surrénal peut dépendre à un premier relais de la cortico-surrénale elle-même, à un second relais de l'hypophyse et peut être même à un troisième relais des noyaux de la base du cerveau voisins de l'infundibulum; car APERT trouve oiseux de discuter si les symptômes sont provoqués par l'ablation de l'hypophyse elle-même ou par celle de la légion infundibulaire; c'est un même système.

Quelque soit l'hypothèse que l'on choisisse, il nous semble légitime de conclure que si la clinique permet de porter un diagnostic précis, il n'est pas permis d'en référer à coup sûr des lésions histologiques.

Comme on peut le voir par l'exposé que nous venons de faire, parmi les diverses théories qui ont été appliquées à la physiopathologie du syndrome de Cushing, il est assez difficile, sinon impossible actuellement de faire un choix et d'énoncer une opinion précise sur la nature du syndrome.

On peut toutefois remarquer que dans la majorité des cas, elle est considérée comme relevant d'une lésion hypophysaire, cette dernière n'étant pas obligatoirement un adénome. Dans d'autre cas, l'examen anatomo-pathologique n'a pas permis d'incriminer la glande surrénale et certains se sont appuyés sur ce fait pour donner à l'hypophyse un rôle dans le syndrome observé.

La difficulté du problème posé tient selon nous à un certain nombre de considérations.

Les signes d'activité de l'hyperfonctionnement de l'hypophyse sont encore mal connus. C'est ainsi que sur les mêmes préparations histologiques, les observateurs différents ont pu démontrer l'existence d'un adénome basophile ou de basophilisme qui avaient été méconnus plusieurs années auparavant.

La coexistence dans le syndrome de signes d'hyperactivité de certaines glandes avec des signes d'insuffisance, d'autres glandes endocrines, ne doit pas s'inscrire contre la théorie hypophysaire. La physiopathologie clinique de l'hypophyse repose, en effet, presque toute sur la notion bien établie actuellement des corrélations glandulaires. L'hypophyse constitue une glande chef de file. Il faut d'ailleurs tenir compte de l'âge du syndrome. Beaucoup de sujets sont examinés

après une longue évolution de leur maladie et certaines glandes peuvent être fonctionnellement épuisées. L'hypophyse elle-même peut au bout d'un certain nombre d'années ne plus présenter de lésion typique.

Il faut faire intervenir d'autre part la capacité fonctionnelle des glandes qui suivent l'impulsion de l'hypophyse et dont la réaction peut être extrêmement variable suivant les sujets.

Nous serons tenté dans l'état actuel des choses de considérer que le syndrome tel qu'il a été décrit par CUSHING est bien d'origine première hypophysaire. Comportant un certain nombre de signes à peu près toujours constants (obésité, hypertension artérielle, vergetures rouges) et un certain nombre de signes accessoires traduisant la réponse variable des certaines autres glandes (hyperthyroïdie, frigidité, troubles de métabolisme calcique, par exemple).

La certitude n'apparaîtra que dans l'application systématique, aux malades des méthodes d'exploration fonctionnelle de l'hypophyse et des autres glandes, mises en œuvre le plus tôt possible et répétées pendant l'évolution de la maladie de façon à établir un bilan et une chronologie dans l'apparition des troubles. En tous cas, l'examen anatomo-pathologique ne peut fournir de renseignements intéressants que s'il est effectué relativement près du début de la lésion soit par hasard, soit à la suite d'une intervention chirurgicale, pratiqué à la fin de la maladie, sauf dans le cas d'adénome caractérisé, cet examen nous semble ne pouvoir fournir que des renseignements difficiles à interpréter et sujets à discussion.

Thérapeutique

Le diagnostic d'un syndrome de Cushing ayant été posé par les différents moyens, que nous avons exposé au cours de notre travail, il semble logique de penser que le traitement consistera essentiellement à agir sur l'hypophyse, qu'il s'agisse de moyens purement médicaux, de la radiothérapie ou de la chirurgie.

1° Nous ne nous étendrons pas sur la médication purement symptomatique qui n'offre pas de difficultés et n'entrave pas l'évolution de la maladie, nous passerons tout de suite à la *thérapeutique par les extraits opothérapiques*.

Des essais variés et multiples ont été tentés; tour à tour ont été essayés les extraits de lobe antérieur de l'hypophyse, de lobe postérieur, de thyroïde, etc..., etc... Le dernier cas signalé fut celui de LAQUEUX et DEELEN qui obtinrent une guérison clinique chez une jeune fille de 29 ans en lui administrant des doses intenses de benzoate d'œstradiol (100.000 unités de menformon environ par série de cure). Ces auteurs étaient partis de cette constatation que sous l'influence de la castration, il apparaît dans l'hypophyse les mêmes cellules basophiles qui sont directement en cause dans le syndrome de Cushing; et que ces cellules n'apparaissent pas chez les animaux castrés sou-

mis à un traitement par la folliculine (ce fait est d'ailleurs actuellement discutable).

LENDWAÏ, de même, cite le cas d'une jeune fille de 19 ans chez qui le traitement opothérapique, résumé à grands traits donna les résultats suivants: l'administration de corps thyroïde fut sans effets; l'action des préparations d'ovaire fit tomber les poils, mais n'agit pas sur l'ostéoporose qui, bien au contraire, se mit à évoluer; l'hormone parathyroïdienne donnée avec du calcium améliora les lésions osseuses; l'érythémie et la leucocytose disparurent, le métabolisme basal revint à son chiffre normal, la tension artérielle diminua, mais les poils repoussèrent et les autres troubles ne furent pas influencés.

Les résultats que nous avons relevés plus haut sont isolés parmi les nombreux cas qui restèrent sans amélioration. Du reste dans les deux premières années où cette seule thérapeutique fut appliquée on n'eut que des échecs à déplorer. Plus tard lorsqu'on signala quelques améliorations, il y avait presque toujours eu un traitement radiothérapique associé. Aussi faut-il avoir recours à une action plus efficace sur l'hypophyse, puisqu'à l'heure actuelle nous ne possédons pas de méthodes pratiques purement médicales pour lutter contre les désordres de cette glande.

2° Le *traitement de choix* de la maladie semble être la *radiothérapie* qui, employée de façon judicieuse, se montre un procédé facilement utilisable, efficace et inoffensif.

CUSHING le premier obtint chez un dentiste une amélioration telle que ce malade qui était confiné au

lit depuis deux ans put se lever* après radiothérapie de sa glande pituitaire. Puis H. PARDES, ELLMAN, L. LYOD, etc., rapportent à leur tour des cas d'améliorations ou de guérison par ce traitement.

Récemment, HAUSEN, à propos d'un cas personnel, montra que l'action des rayons X se fait surtout sentir sur les troubles végétato-vasculaires et métaboliques qui sont améliorés relativement aisément; par contre les symptômes essentiels, l'obésité surtout, disparaissent très difficilement.

Quoi qu'il en soit, actuellement, au fur et à mesure qu'on applique plus précocement le traitement, le nombre des résultats heureux augmente sensiblement.

La technique n'offre pas de difficulté; on irradie l'hypophyse par la méthode des « feux croisés », par voie d'entrée temporale, deux fois par semaine, au début d'un champ à la fois, puis les deux en même temps si aucune manifestation fâcheuse n'a été constaté.

La dose totale varie entre 3.500 et 4.000 R.; elle dépend surtout de l'état de décalcification des os du crâne. Les malades traités par la radiothérapie doivent rester sous la surveillance du médecin, et le traitement doit être repris au moindre signe de rétrocession de l'amélioration.

Cependant il faut bien concéder que malgré le traitement radiothérapique, quelques échecs ont été enregistrés comme dans un des derniers cas rapporté en France; si bien que quelques auteurs en sont venus à envisager le traitement chirurgical.

3° Le *traitement chirurgical*. — Il semble logique au premier abord, puisqu'en général les adénomes de l'hypophyse ont un pronostic opératoire particulièrement favorable. « Il est peu d'affection chirurgicale aussi flatteuse pour l'opérateur et se prêtant mieux à lui donner l'air d'une magicien », nous dit DE MARTEL (*Journal Médical Français*, octobre 1936).

Toutefois remarquons qu'elle a contre elle l'absence habituelle de signes de tumeur hypophysaire; de plus elle est d'une gravité extrême: le seul cas connu où elle fut tentée fut celui de WEISSMAN-NETTER, dont le malade présentait un syndrome de Cushing associé à un syndrome de compression; traité sans succès par la radiothérapie, il donna lieu à une tentative chirurgicale qui se termina par la mort du malade.

Conclusions

1° On peut individualiser comme l'a fait CUSHING un syndrome endocrinien, comportant de l'obésité, de l'hypertension artérielle, des troubles génitaux, des vergetures rouges abdominales et des troubles fonctionnels variables des surrénales, du corps thyroïde et des parathyroïdes.

2° Ce « syndrome de Cushing » paraît dans la très grande majorité des cas résulter d'une suractivité hypophysaire liée tantôt à un adénome basophile, tantôt à une simple basophilie de la glande avec exagération de la fonte holocrine.

3° Certains auteurs ont décrit des tableaux cliniques superposables ou très voisins, dans lesquels ils n'ont pas retrouvé les signes histologiques hypophysaires décrits habituellement, mais au contraire des lésions plus ou moins importantes d'autres glandes endocrines.

4° Le syndrome de Cushing est une affection assez grave et de pronostic très réservé.

5° Le traitement consiste surtout en application de radiothérapie pénétrante sur la région hypophysaire, associées ou non à des extraits glandulaires. Bien qu'il s'agisse d'un adénome, l'intervention chirurgicale a peu d'indications.

Vu:
Nancy, le 15 Février 1947.
Le Président de Thèse,
Maurice PERRIN.

Nancy, le 15 Février 1937.
VU ET APPROUVÉ:
Le Doyen de la Faculté de Médecine,
SPILLMANN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER:
Nancy, le 18 Février 1937.
Recteur de l'Académie,
BRUNTZ.
Président du Conseil de l'Université.

Bibliographie

CUSHING (H.). — Basophil adenomas of pituitary body and their clinical manifestations (Pituitary Basophilism). *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, vol. L, n° 3, p. 137-195, march 1932.

— Further notes on pituitary basophilism. *J. of the American med. assoc.*, t. 99, n° 1, 1932.

Pour la bibliographie comprise entre cette date et le 10 novembre 1935, nous prions le lecteur de se rapporter à l'article de :

LICHTWITZ (A.). — Cushing syndrome (basophil adenoma). *Journal de Médecine et de Chirurgie pratique*, p. 788-805, n° 10, 1935, qui donne une bibliographie très complète de la question comprise entre ces dates.

ALVAREZ-BUYLLA (P.) et DIAZ-FAES (M.). — Cushing syndrome; case. *Progresos de la clin.* 44: p. 61-66, janv. 1936.

ANDERSEN (C.). — Syndrome de basophilisme pituitaire de Cushing. *Journ. belge de Neurol. et de Psychiât.*, p. 148-151, mars 1935.

AUZEPY (P.). — Maladie de Cushing. *Gaz. des Hôp.*, n° 89, 7 novembre 1936, p. 1529-1534.

BAUER (J.). — Qu'est-ce que la maladie de Cushing? *Schw. Med. Woch.*, n° 39, 26 septembre 1936, p. 938-939.

On désigne sous le nom de maladie de Cushing tous les cas avec adénome basophile du lobe antérieur de l'hypophyse ou bien ceux qui présentent une hyperplasie diffuse des éléments cellulaires basophiles, accompagnés du

- tableau caractéristique connu sous le nom de « interrenalisme ». La surrénale n'est pas atteinte dans ces cas là, elle est tout au plus hyperplasée, mais on ne trouve pas de tumeur. Selon l'auteur, il s'agit principalement d'un interrenalisme secondaire dû à une excrétion exagérée de l'hormone corticotrope du lobe antérieur de l'hypophyse.
- BERBLINGER (W.). — La maladie de Cushing. *Med. Klin.*, n° 26 à 29, 1936, p. 861 à 967.
- CALLUM (M.), FUTCHER (W.), DUFF (G.). — Relations de la pars intermedia de l'hypophyse. *Bull. J. Hopkins Hosp.*, juin 1935.
- CROUZON, MARQUÉZY, LEMAIRE et BRAULT I.A.J. — Syndrome de Cushing (?). *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 8 mai 1936, n° 16, p. 760-766.
- CUCCO (G.-P.). — Cushing syndrome with hepatosplenomegaly and renal lithiasis. *Gior. di Batteriol. e Immunol.* 16, p. 319-333, feb. 1936.
- CROOKE. — Histologie du syndrome de Cushing. *J. of Patho. and Bact.*, oct. 1935.
- ESSEN (W.). — Sur la maladie de Cushing. *Soc. Med. de Kiel*, séance du 14 mai 1936, *Münch. Med. Woch.*, n° 41, 9 octobre 1936, p. 1700.
- Observation d'une femme de 38 ans qui présenta à la suite d'un accouchement un tableau typique de la maladie de Cushing: hypertrichose, adynamie, épaissement de la face, vergetures livides sur le corps. Hypertension, diabète insipide, aménorrhée et ostéoporose de la colonne vertébrale.
- Roentgénothérapie de l'hypophyse. Guérison.
- FIESSINGER. — Mise au point de la question de l'hypophyse. *Journal des Praticiens*, n° 7, 8 et 9 de 1936.
- FORCONI (A.). — Cushing syndrome, pathologic study. *Arch. ital. di Anat. e Istol. pat.*, p. 169-190, march-april 1935.
- FULLER (C.-J.). — Adénome chromophile de la pituitaire associé au syndrome de Cushing. *The Lancet*, n° IV, of vol. II, july 1936, p. 181-183.

Le cas présenté dans cet article présentait les symptômes typiques suivants: complexion pléthorique, augmentation du pannicule adipeux au niveau de la face, du cou, du tronc, vergetures, pression sanguine augmentée, perte du libido, diminution de la tolérance au sucre.

La thérapie par la radiothérapie profonde ne modifia aucun de ces troubles.

L'autopsie révéla un adénome de la pituitaire.

GAMMA (G.). — Cushing syndrome (osteoporotic adiposogenital syndrome). Clinical study. *Minerva Med.*, p. 553-559, oct. 27, 1934.

GARNIER, CHABRUN (J.) et R. FLASQUELLE-SAINT-YVES-MÉNARD. — Un cas de syndrome de Cushing. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. Paris*, p. 1012-1018, juin 24, 1935.

GIRAUD (G.), MARGAROT (J.) et RIMBAUD (P.). — Syndrome de Cushing avec paraplégie spasmodique. *Presse Méd.*, p. 841-843, mai 25, 1935.

HARE (D.), ROSS (J.-M.) et CROOKE (A.-C.). — Cushing basophil pituitary syndrome with cortical carcinoma. *Lancet*, p. 118-122, july 20, 1935.

HAUSSEN. — Un cas de maladie de Cushing traité par les rayons X. *Acta Médica Scandinavica*, fasc. VI, oct. 1936.

HOFFMANN (A.). — Syndrome de Cushing avec hémorragies génitales. *Klin. Wchnschr.*, p. 1582-1584, nov. 2, 1935.

HORA (F.). — Un cas de syndrome de Cushing (adénome basophile. *Bratisl. lekar. listky*, p. 252-261, march 1935.

— Syndrome de Cushing; aspects cliniques. *Casop. lék. cesh.*, p. 105-109, jan. 31, 1936.

HORNECK (K.). — Cushing syndrome; clinical aspects. *Ztschr. f. Klin. med.*, p. 129-197, 1935.

HUBER et LIÈVRE. — Un cas probable de basophilisme hypophysaire. *C.R. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 24 mai 1935.

JAEGER (L.). — Syndrome de Cushing (adénome basophile). *Prat. Méd. Franç.*, p. 367-374, juillet 1935.

- JONGH (C.-L. DE). — Syndrome de Cushing. *Neder. tijdschr. V. Geneesk.*, p. 1805-1811, avril 20, 1935.
- JORES. — Sur l'étude des hormones dans la maladie de Cushing. *Klin. Wochen.*, 21 septembre 1935.
- KRONSCHERG (T.). — Cushing syndrome (basophilisme). *Frankfurt Ztschr. f. path.*, p. 486-492, 1935.
- LABA (R.). — Cushing syndrome. *Polska Gaz. Lek.*, p. 297-299, 21 avril 1935.
- LANGDON-BROWN (W.) et SEWARD (C.). — Cushing syndrome, case. *Brit. M. J.*, p. 253-254, aug. 10, 1935.
- LANGERON (L.). — Observation clinique rentrant probablement dans le cadre du basophilisme hypophysaire de Cushing. *C.R. Soc. Méd. Hôp.*, 21 juin 1935.
- LAQUEUR (E.) et DEELEN (T.). — Cushing syndrome; menformon (femal sex hormone) in therapy. *Neder. tijdschr. v. geneesk.*, p. 743-748, feb. 22, 1935.
- LENDVAÏ (J.). — Cushing syndrome: pathogenesis and therapy. *Orvosi hetil.*, p. 1362-1366, déc. 28, 1935.
- LICHTTWTZ. — Voir plus haut.
- METZGER (M^{lle}), HORNER et MAUER (Ch.). — Syndrome de Cushing avec symptomatologie fruste et vérification anatomique. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 26 octobre 1936.
- MINCIOTTI. — Cushing syndrome and endocrine correlations of anterior lobe. *Fisiol. E. med.*, p. 685-726, aug. 20, 1935.
- NEDVED. — Cushing syndrome in patient with congenital aortic stenosis. *Casop. lék. Cesk.*, p. 766-769, july 12, 1935.
- PERO. — Cushing syndrome and Recklinghausen's fibrocystic osteitis and their pathogenetic relations hip; case. *Riv. di pat. nerv.*, p. 183-204, jan., feb. 1936.
- PHILIBERT. — Un cas de syndrome de Cushing. *Progrès Médical*, p. 2032-2036, déc. 11, 1935.
- Adénome hypophysaire ou maladie de Cushing. *Labo. et Clin.*, 20 novembre 1936.
- RAAB. — Cushing syndrome (basophilism; adenoma); analogies with certain manifestations of senility. *Wien, Klin. Wchnschr.*, p. 112-113, janv. 1936.

RABINSON (R.) et WITONSKI (A.). — Syndrome de Cushing. Contribution à sa pathogénie. *Warszawskie Czasopismo Lekarskie*, t. 12, n° 37, 3 octobre 1935, p. 681-684.

Le syndrome ne paraît pas être une entité morbide, mais un syndrome caractérisé par le basophilisme qui est souvent secondaire à l'altération de glandes endocrines réagissant sur l'hypophyse.

RAMUSSEN. — Relations entre les cellules basophiles de l'hypophyse humaine et la pression sanguine. *J. of Physiology*, oct. 1936.

SCHILLING (V.). — Un cas typique de maladie de Cushing. *Die Mediz. Welt.*, n° 30, 25 juillet 1936, p. 1067-1070.

SHON (W.). — Syndrome de Cushing, étude clinique. *Deutsche Ztschr. f. Nervenhe.*, p. 177-186, 1935.

SCHMIDT (C.). — Contribution à l'étude du syndrome de Cushing. *Klin. Woch.*, n° 40, 3 octobre 1936, p. 1437-1443.

Description détaillée d'un cas de maladie de Cushing chez une femme de 61 ans.

SPANIERMANN. — Syndrome de Cushing et hypertension. *Wien. Klin. Woch.*, n° 7, 14 février 1936, p. 210-211.

Sans entrer dans la discussion sur l'étiologie du syndrome de Cushing (origine hypophysaire ou bien surrénalienne pluriglandulaire), l'auteur signale un trouble des ongles, symptôme jusqu'ici non cité. D'autre part, il attire l'attention sur l'hypertension observée chez les malades et qui paraît être en rapport avec la surrénale.

STEINHARDT. — Cushing syndrome (2 cases). *Polska gaz. lek.*, feb. 24, 1935.

STEFANUTTI. — Cushing syndrome; case. *Folia med.*, p. 633, janv. 15, 1936.

TESSERAUX. — Sur la maladie de Cushing. *Union méd. de Heidelberg*, séance du 14 avril 1936. *Münch. Mediz. Woch.*, n° 39, 25 sept. 1936, p. 1620.

Relate l'histoire d'une femme de 32 ans avec tableau typique du syndrome de Cushing. Terminaison fatale par *tuberculose miliare*. L'autopsie révéla de l'ostéoporose de

la colonne vertébrale, un adénome basophile du lobe antérieur de l'hypophyse.

L'Assemblée conclut que la maladie de Cushing est la conséquence des troubles polyglandulaires avec rôle prépondérant de l'hypophyse. Cette glande, dont le fonctionnement est lésé, agit sur les glandes sexuelles, les corpuscules épithéliaux des parathyroïdes et sur la surrénale.

WEISMANN-NETTER (R.) et CHROUSSET (M.). — Maladie de Cushing avec compression progressive des nerfs optiques. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, séance du 26 février 1936, p. 364-370.

La bibliographie, communiquée aimablement par les Laboratoires du D^r ASTIER et par ceux du D^r DEBAT, a été complétée par nous.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	7
HISTORIQUE	9
OBSERVATIONS FRANÇAISES	17
ETUDE SYMPTOMATIQUE	28
Etiologie	28
Début	29
Symptômes cliniques cardinaux.....	31
Obésité	31
Modification des téguments	32
Troubles génitaux	34
Troubles osseux	36
Hypertension artérielle	39
Troubles cardio-vasculaires sanguins et rénaux..	42
Symptômes cliniques accessoires	45
Syndromes métaboliques.....	47
Conclusions	49
FORMES CLINIQUES	53
PRONOSTIC: MARCHE - DURÉE - COMPLICATIONS.....	57
DIAGNOSTIC	61

	Pages
ANATOMIE PATHOLOGIQUE	65
PATHOGÉNIE	73
THÉRAPEUTIQUE	81
CONCLUSIONS	85
BIBLIOGRAPHIE	87
